

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

Petra Polančec

815/N

**ODREĐIVANJE NUTRITIVNOG
STATUSA, KAKVOĆE PREHRANE
I POTROŠNJE ENERGIJE U
MIROVANJU KOD PACIJENATA
S NEALKOHOLNOM MASNOM
BOLESTI JETRE**

Rad je izrađen na Odjelu za kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Zagreb - Rebro i u Laboratoriju za znanost o prehrani Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom dr.sc. Darije Vranešić Bender, docentice u naslovnom zvanju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Laboratorij za znanost u prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

ODREĐIVANJE NUTRITIVNOG STATUSA, KAKVOĆE PREHRANE I POTROŠNJE ENERGIJE U MIROVANJU KOD PACIJENATA S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE

Petra Polančec, 815/N

Sažetak: Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) s prevalencijom od 25% veliki je svjetski zdravstveni problem, a njeno liječenje se bazira na smanjenju tjelesne mase, pridržavanju pravilne prehrane i redovitom prakticiranju tjelesne aktivnosti. Cilj ovog rada bio je odrediti nutritivni status, kakvoću prehrane i potrošnju energije u mirovanju kod 13 pacijenata s dijagnozom NAFLD. Ispitanicima su izmjereni antropometrijski parametri, pomoću dnevnika prehrane procijenjen je unos energije i nutrijenata, a potrošnja energije u mirovanju izmjerena je indirektnom kalorimetrijom i uspoređena s potrošnjom energije izračunatom pomoću 5 odabranih jednadžbi. Prosječan indeks tjelesne mase ispitanika pripada kategoriji pretilosti ($31,15 \pm 4,28 \text{ kg m}^{-2}$). Prosječni energetske unos ispitanika iznosio je $1734,50 \pm 497,86 \text{ kcal}$ te je bio značajno manji od energetske potrebe ($2403,65 \pm 498,10 \text{ kcal}$) što ukazuje na to da su ispitanici bili na redukcijskoj dijeti ili su podcijenili unos hrane. Prosječni unos makronutrijenata u prehrani iznosio je $18,71 \pm 2,35\%$ proteina, $34,65 \pm 4,63\%$ masti te $47,53 \pm 5,97\%$ ugljikohidrata. Iz dobivenih rezultata vidljivo je da su ispitanici unosili previše masti, pogotovo zasićenih masnih kiselina te da nisu unosili dovoljno prehrambenih vlakana, vitamina A, D i E te magnezija. Usporedbom izmjerene i izračunate energetske potrošnje organizma u mirovanju otkriveno je da je *Schofield* jednadžba najprikladnija za izračun energetske potrebe pacijenata s NAFLD.

Ključne riječi: NAFLD, dnevnik prehrane, antropometrija, indirektna kalorimetrija

Rad sadrži: 42 stranice, 7 slika, 14 tablica, 74 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: Doc.dr.sc. Darija Vranešić Bender

Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:

1. Prof.dr.sc. Ines Panjkota Krbavčić
2. Doc.dr.sc. Darija Vranešić Bender
3. Doc.dr.sc. Ivana Rumora Samarin
4. Izv.prof.dr.sc. Zvonimir Šatalić (zamjena)

Datum obrane: 21. rujna 2018.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb

Faculty of Food Technology and Biotechnology

Laboratory for Food Science

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Nutrition

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS, DIET QUALITY AND RESTING ENERGY EXPENDITURE OF PATIENTS WITH NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Petra Polančec, 815/N

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with prevalence of 25% is a major global health problem, which therapy is based on a weight reduction, an adequate diet and a regular physical activity. The purpose of this thesis was to assess nutritional status, diet quality and resting energy expenditure among 13 patients with NAFLD diagnosis. Anthropometric parameters were measured, intake of energy and nutrients were assessed by food diary and resting energy expenditure was measured by indirect calorimetry and compared to the resting energy expenditure calculated by using 5 different equations. The average Body Mass Index of patients was in obese category ($31.15 \pm 4.28 \text{ kg m}^{-2}$). The average energy intake of patients was $1734.50 \pm 497.86 \text{ kcal}$ which was significantly less than their energy needs ($2403.65 \pm 498.10 \text{ kcal}$) and which implies that patients were following a reduction diet or they underestimated their food intake. The average macronutrients intake was following: $18.71 \pm 2.35\%$ of proteins, $34.65 \pm 4.63\%$ of fats and $47.53 \pm 5.97\%$ of carbohydrates. The results show that the patients had high intake of fats, especially saturated fatty acids, and that the intake of dietary fibers, vitamins A, D and E, as well as magnesium was insufficient. By comparing measured with calculated resting energy expenditure it was found that the Schofield equation is the most appropriate equation for calculating energy needs among patients with NAFLD.

Keywords: NAFLD, food diary, anthropometry, indirect calorimetry

Thesis contains: 42 pages, 7 figures, 14 tables, 74 references

Original in: Croatian

Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) version is deposited in: Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: *PhD. Darija Vranešić Bender, Assistant professor*

Reviewers:

1. PhD. *Ines Panjkota Krbavčić*, Full professor
2. PhD. *Darija Vranešić Bender*, Assistant professor
3. PhD. *Ivana Rumora Samarin*, Assistant professor
4. PhD. *Zvonimir Štalić*, Associate professor (substitute)

Thesis defended: 21st September 2018

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. DEFINICIJA.....	2
2.2. ČIMBENICI RIZIKA.....	3
2.3. EPIDEMIOLOGIJA	3
2.4. PATOGENEZA.....	4
2.5. KLINIČKA SLIKA	5
2.6. PROBIR I DIJAGNOSTIKA	5
2.7. TERAPIJA.....	7
2.7.1. Prehrana, tjelesna aktivnost i smanjenje tjelesne mase.....	7
2.7.2. Farmakoterapija	10
2.7.3. Potporna terapija	11
2.7.4. Kirurški pristup	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	13
3.1. ISPITANICI.....	13
3.2. METODE ISTRAŽIVANJA	13
3.2.1. Antropometrijske metode.....	13
3.2.2. Dijetetičke metode	15
3.2.2.1. Dnevnik prehrane	15
3.2.2.2. Određivanje dnevnih energetske potreba.....	15
3.3. OBRADA PODATAKA	17
4. REZULTATI I RASPRAVA	19
4.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE	19
4.2. DIJETETIČKE METODE.....	23
4.2.1. Dnevnik prehrane.....	23
4.2.2. Određivanje dnevnih energetske potreba	28
4.3. ODNOS IZMEĐU ANTROPOMETRIJSKIH I DIJETETIČKIH PARAMETARA ...	31
5. ZAKLJUČCI	33
6. LITERATURA.....	35

1. UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) jedna je od najčešćih kroničnih bolesti jetre u zapadnjačkom svijetu s prevalencijom od 25% te se smatra jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom obuhvaća niz poremećaja metabolizma poput hipertenzije, pretilosti, inzulinske rezistencije i dislipidemije. Upravo pacijente s NAFLD često karakterizira prisutnost navedenih metaboličkih poremećaja, koji su čimbenici rizika za razvoj bolesti srca i krvnih žila. NAFLD se definira kao steatoza jetre ($\geq 5\%$) uz odsustvo prekomjerne konzumacije alkohola. NAFLD se može histološki podijeliti na nealkoholnu masnu jetru - NAFL (engl. *Non Alcoholic Fatty Liver*) i na nealkoholni steatohepatitis - NASH (engl. *Non Alcoholic Steatohepatitis*), pri čemu NASH ima veću tendenciju progresije u cirozu i hepatocelularni karcinom.

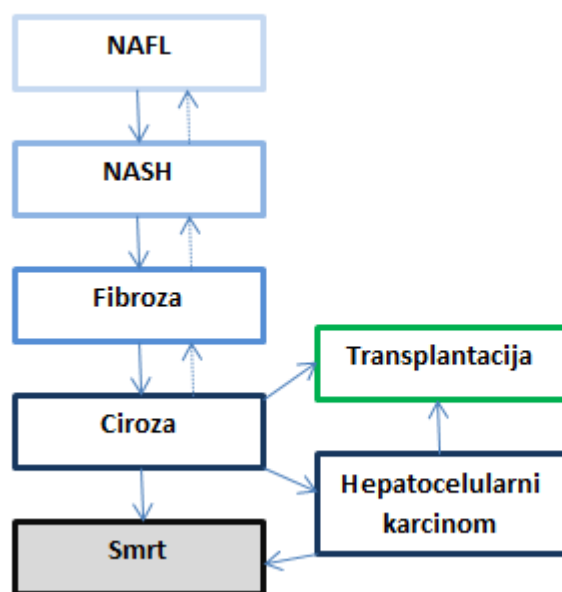
Budući da je NAFLD uglavnom asimptomatska bolest, na nju se najčešće posumnja prilikom analize laboratorijskog nalaza koji ukazuje na abnormalne vrijednosti jetrenih enzima. Zlatnim standardom za dijagnozu NAFLD smatra se biopsija jetre, međutim ta metoda nije indicirana kod svih pacijenata. Za kvalitativnu i kvantitativnu procjenu masne bolesti jetre, često se koristi elastografija magnetskom rezonancom - MRE. NAFL ima bolju prognozu u odnosu na NASH, tako da je kod pacijenata s NAFL dovoljna promjena životnog stila u smislu smanjenja tjelesne mase, pridržavanja pravilne prehrane i redovitog prakticiranja tjelesne aktivnosti. Cilj kod liječenja NASH-a je spriječiti progresiju bolesti do ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Osim smanjenja tjelesne mase i promjene životnog stila korisno je razmotriti farmakoterapiju (pioglitazon, vitamin E).

Cilj ovog rada je procijeniti unos energije i nutrijenata kod pacijenata s dijagnozom nealkoholne masne bolesti jetre, odrediti njihove antropometrijske parametre i odrediti njihovu potrošnju energije u mirovanju. Unos energije i nutrijenata bit će procijenjen na temelju trodnevnog dnevnika prehrane, kako bi se ustanovilo zadovoljavaju li ispitanici preporučeni unos. Antropometrijski parametri koji će se određivati uključuju indeks tjelesne mase, opseg struka i udio masnog tkiva kako bi se utvrdile antropometrijske karakteristike ispitanika odnosno udio pretilih ispitanika. Potrošnja energije u mirovanju bit će izmjerena indirektnom kalorimetrijom i uspoređena s potrošnjom energije izračunatom pomoću odabranih jednadžbi, kako bi se identificirala jednadžba za izračun energetske potrošnje u mirovanju koja najviše odgovara navedenoj populaciji.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. DEFINICIJA

Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) definira se kao steatoza jetrenog parenhima ($\geq 5\%$) uz odsustvo prekomjerne konzumacije alkohola, korištenja pojedinih lijekova poput metotreksata i kortikosteroida, kroničnog virusnog hepatitisa te određenih nasljednih poremećaja poput Wilsonove bolesti. Prema Europskim smjernicama, prekomjernom konzumacijom alkohola u kontekstu masne jetre smatra se konzumacija ≥ 30 g alkohola na dan za muškarce odnosno ≥ 20 g alkohola na dan za žene (EASL/EASD/EASO, 2016). NAFLD se može histološki podijeliti na nealkoholnu masnu jetru - NAFL (engl. *Non Alcoholic Fatty Liver*) i nealkoholni steatohepatitis - NASH (engl. *Non Alcoholic Steatohepatitis*). Dok se NAFL smatra blažim oblikom steatoze s niskim rizikom za progresiju bolesti u cirozu ili zatajenje jetre, NASH je puno opasniji oblik kod kojeg je prisutna upala s oštećenim hepatocitima, s ili bez fibroze, što može dovesti do ciroze, zatajenja jetre, a u rijetkim slučajevima i karcinoma jetre (Chalasani i sur., 2018). Na slici 1 prikazan je shematski prikaz razvoja nealkoholne masne jetre odnosno nealkoholnog steatohepatitisa. Iako se u prošlosti smatralo da je NAFL benigno stanje, pokazalo se da NAFL, kao i NASH, ima tendenciju razvoja u progresivnu jetrenu bolest, ali značajno sporije nego NASH (Singh i sur., 2015). Smrtnost pacijenata koji imaju NASH dvaput je veća u odnosu na pacijente s NAFL (Younossi i sur., 2016).



Slika 1. Progresivni tijek nealkoholne masne bolesti jetre (prema Spengleru i Loombi, 2015)

2.2. ČIMBENICI RIZIKA

Kod većine pacijenata, NAFLD se povezuje s metaboličkim poremećajima poput pretilosti, dijabetesa tipa 2 i dislipidemije. Stoga se NAFLD smatra jetrenom komponentom metaboličkog sindroma (Azzam i Malnick, 2015). Kako bi se dijagnosticirao metabolički sindrom, kod osobe treba biti prisutan osnovni uvjet, a to je abdominalna pretilost, što se definira kao opseg struka ≥ 94 cm za muškarce odnosno ≥ 80 cm za žene Europskog podrijetla ili u slučaju blažeg kriterija Nacionalnog panela za edukaciju o kolesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program Expert Panel*), a koji ima kliničku upotrebu, opseg struka ≥ 102 cm za muškarce odnosno ≥ 88 cm za žene. Uz abdominalnu pretilost, za dijagnozu metaboličkog sindroma treba zadovoljiti i dva od četiri od sljedećih uvjeta: povišena razina glukoze u krvi (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L), povišena razina triglicerida ($\geq 1,7$ mmol/L ili terapija za dislipidemiju), smanjena razina HDL kolesterola ($< 1,03$ mmol/L kod muškaraca odnosno $< 1,29$ mmol/L kod žena) i povišena vrijednost krvnog tlaka (sistolički tlak ≥ 130 mmHg odnosno dijastolički tlak ≥ 85 mmHg ili tretman za hipertenziju) (IDF, 2006). Budući da su NAFLD i metabolički sindrom često isprepleteni, pacijenti s NAFLD također imaju povećan rizik od bolesti srca i krvnih žila (Azzam i Malnick, 2015).

Kao ostali čimbenici rizika za razvoj nealkoholne masne bolesti jetre navode se muški spol i latinoameričko podrijetlo te prisutnost drugih bolesti i stanja poput sindroma policističnih jajnika, hipotireoze, obstruktivne apneje u snu, hipogonadizma, hipopituitarizma, psorijaze i pankreto-duodenalne resekcije (Chalasani i sur., 2018).

2.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija nealkoholne masne bolesti kod odraslih u svijetu iznosi 25,24%, s najvišom prevalencijom na Bliskom Istoku i Latinskoj Americi, a najmanjom u Africi. Pretpostavlja se da 7 - 30% pacijenata s NAFLD ima nealkoholni steatohepatitis te se može reći da je prevalencija NASH-a u svijetu 1,5% - 6,45%. Metabolički komorbiditeti povezani s NAFLD odnosno NASH-om uključuju pretilost (51,34% odnosno 81,83%), dijabetes tipa 2 (22,51% odnosno 43,63%), hiperlipidemiju (69,16% odnosno 72,13%), hipertenziju (39,34% odnosno 67,97%) i metabolički sindrom (42,54% odnosno 70,65%). Progresija fibroze bilježi se kod čak 40,76% pacijenata s NASH-om. Incidencija hepatocelularnog karcinoma među pacijentima s NAFLD iznosi 0,44 na 1000 osoba godišnje, dok kod NASH-a ona iznosi 5,29 na 1000 osoba godišnje. Smrtnost pacijenata s NAFLD odnosno NASH-om od uzroka povezanog s jetrom iznosi 0,77 odnosno 11,77 na 1000 osoba godišnje, dok smrtnost od bilo kojeg uzroka iznosi 15,44 odnosno 25,56 na 1000 osoba godišnje (Younossi i sur., 2016).

Kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti kod pacijenta s nealkoholnom masnom bolesti jetre (Francque i sur., 2016).

Prevalencija kod djece i adolescenata (između 1 i 19 godina) iznosi 7,6% za opću populaciju odnosno 34,2% kod pretila djece i adolescenata te se povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase (ITM). Prevalencija NAFLD veća je kod djece i adolescenata muškog spola te azijskog podrijetla (Anderson i sur., 2015).

2.4. PATOGENEZA

Nealkoholna masna jetra može se javiti u bilo kojoj okolnosti u kojoj dolazi do energetskog unosa većeg od potrošnje i povećane pohrane masti u jetri u formi triglicerida. Steatoza se pogoršava *de novo* lipogenezom u jetri i smanjenim transportom triglicerida iz jetre u formi lipoproteina vrlo niske gustoće - VLDL (engl. *Very Low Density Lipoproteins*) (Dowman i sur., 2010). Visokokalorična prehrana, prekomjeren unos zasićenih masti, rafiniranih ugljikohidrata, napitaka zaslađenih šećerom, visok unos fruktoze i zapadnjački način prehrane te sjedilački način života povezuju se s pretilošću, a u posljednje vrijeme sve više i sa NAFLD (Barrera i George, 2014).

Višestruki paralelni čimbenici uključujući genetsku predispoziciju, inzulinsku rezistenciju i narušenu ravnotežu intestinalne mikrobiote smatraju se uzrokom nealkoholnog steatohepatitisa. Navedeni čimbenici utječu na lučenje adipokina te uzrokuju stres endoplazmatskog retikuluma i oksidativni stres na staničnoj razini što dovodi do steatoze, upale i fibroze jetre. Smatra se da je oksidativni stres ključan za progresiju masne jetre u nealkoholni steatohepatitis (Takaki i sur., 2013). Kako kod ostalih nezaraznih kroničnih bolesti, tako i kod nealkoholne masne bolesti jetre, genetika ima ulogu u njenom razvoju. Pokazalo se da pojedinci s varijacijama gena PNPLA3 (Liu i sur., 2014a) te gena TM6SF2 (Liu i sur., 2014b) imaju povećanu tendenciju nakupljanja masti u jetri i povećan rizik za razvoj nealkoholnog steatohepatitisa i daljnju progresiju u cirozu. U slučaju inzulinske rezistencije, adipozno tkivo postaje otporno na antilipotički efekt inzulina te je povećan nastanak slobodnih masnih kiselina. Povećana razina inzulina u kombinaciji s povećanom lipolizom i/ili povećanim unosom masti promovira sintezu triglicerida u jetri (Gaggini i sur., 2013). Neadekvatna prehrana, izloženost antibioticima i zapadnjački način života mogu dovesti do neravnoteže crijevne mikrobiote, što doprinosi razvoju nealkoholne masne bolesti jetre povećavajući propusnost crijevnog epitela za bakterijske produkte (endotoksine) i izloženost jetre štetnim tvarima koje dovode do upale i fibroze jetre (Leung i sur., 2016).

2.5. KLINIČKA SLIKA

NAFLD je najčešće asimptomatska bolest, iako pojedini pacijenti imaju nespecifične simptome poput umora, osjećaja nelagode u gornjem desnom kvadrantu te osjećaja punoće u epigastriju. U odsustvu uznapredovale bolesti jetre, hepatomegalija može biti jedino fizičko obilježje prilikom fizikalnog pregleda. S razvojem ciroze, može doći i do pojave splenomegalije, ascitesa, paukolikog angioma i palmarnog eritema. Budući da je asimptomatski, na NAFLD se najčešće posumnja prilikom analize laboratorijskih nalaza krvi koji ukazuje na abnormalne vrijednosti jetrenih enzima ili ultrazvučnog pregleda unutrašnjih organa te treba biti razmotren kod obrade bilo kojeg pacijenta s povišenim transaminazama. Najčešće se kod pacijenta primjećuju umjereno povišene vrijednosti aspartat transaminaze (AST) i/ili alanin transaminaze (ALT) s omjerom AST:ALT manjim od 1 (Dowman i sur., 2011). U kasnijim fazama bolesti ovaj omjer može se preokrenuti tako da omjer AST:ALT veći od 1 ne isključuje NAFLD. Iako pacijenti s nealkoholnim steatohepatitisom traže liječničku pomoć zbog povišene razine ALT, adekvatna razina ALT ne isključuje NASH. Alkalna fosfataza i/ili gama glutamiltransferaza mogu biti umjereno povišene, ali razina bilirubina ostaje adekvatna osim kad je bolest u uznapredovalom stadiju. Povišeni međunarodni normalizirani omjer - INR (engl. *International Normalized Ratio*), hipoalbuminemija i trombocitopenija najčešće ukazuju na cirozu ili portalnu hipertenziju te mogu ukazati na uznapredovalu fibrozu (Spengler i Loomba, 2015).

2.6. PROBIR I DIJAGNOSTIKA

Iako je prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre visoka u općoj populaciji, ne postoje službene metode probira čak ni za visokorizične pacijente. Za evaluaciju asimptomatske bolesti jetre najčešće se koristi serumski ALT i AST iako tu pretragu karakterizira niska osjetljivost i specifičnost. Kod osoba koje boluju od metaboličkog sindroma i dijabetesa, korisno je provesti navedenu pretragu, zbog povećanog postotka bolesti jetre u toj populaciji. Dok 50% pacijenata koji boluju od NAFLD imaju uredne nalaze jetrenih enzima, kod čak 80% pacijenata s NASH-om primjećuju se povećane razine transaminaza (Yan i sur., 2007).

Kod sumnje na NAFLD, potrebno je provesti ultrazvuk jetre, provjeriti jetrenu biokemiju i kompletnu krvnu sliku te međunarodni normalizirani omjer i razinu kreatinina u krvi kako bi se procijenila ozbiljnost bolesti (Spengler i Loomba, 2015). Ostali uzroci bolesti jetre (kao što je prekomjerna konzumacija alkohola) trebali bi biti razmotreni i isključeni te je potrebno ukinuti lijekove koji bi mogli pogoršati steatozu. Zlatnim standardom za dijagnozu NAFL i NASH-a smatra se biopsija jetre, međutim ona nije indicirana kod svih pacijenata. Biopsija

jetre trebala bi biti razmotrena kod pacijenata s konstantno povišenim aminotransferazama kojima nije uspostavljena dijagnoza. Također, kod pacijenata s konstantno povišenim razinama feritina u serumu i povećane zasićenosti željezom, korisno je razmotriti biopsiju jetre. Iako se biopsija jetre smatra trenutno najpouzdanijim pristupom za identifikaciju prisutnosti steatohepatitisa i fibroze kod pacijenata s NAFLD, ova je metoda limitirana troškovima, greškom prilikom uzorkovanja, te morbidnosti i mortalitetom vezanim uz proceduru (Chalasani i sur., 2018).

Zbog dostupnosti, neinvazivnosti i niskog troška, ultrazvuk jetre se koristi kao najčešća radiološka metoda za dijagnozu steatoze jetre, međutim ne razlikuje jednostavnu steatozu od uznapredovale fibroze ili ciroze jetre te se shodno tome može koristiti samo kao kvalitativna metoda (Abd El-Kader i El-Den Ashmawy, 2015).

Neinvazivne metode koje su se pokazale najkorisnije za detekciju stupnja fibroze jetre su sustav bodovanja NFS (engl. *NAFLD Fibrosis Score*) i FIB-4 indeks (engl. *Fibrosis-4 index*) te elastografija magnetnom rezonancom - MRE (engl. *Magnetic Resonance Elastography*) i prolazna elastografija pod kontrolom vibracija - VCTE (engl. *vibration-controlled transient elastography*) (Kaswala i sur., 2016). NFS se bazira na 6 lako dostupnih i mjerljivih varijabli (dob, indeks tjelesne mase, hiperglikemija, broj trombocita, albumin i AST/ALT omjer) i može se izračunati pomoću određene formule. Ako je dobiveni rezultat manji od -1,455, fibroza najvjerojatnije nije prisutna, a ako je rezultat veći od 0,676 vrlo vjerojatno je prisutna uznapredovala fibroza. Za vrijednosti između navedenih, ne može se ništa sa sigurnošću utvrditi (Angulo i sur., 2007). FIB-4 indeks je algoritam koji se bazira na broju trombocita, dobi, AST i ALT. Za pacijente čiji je rezultat $< 1,30$ malo je vjerojatno da imaju fibrozu, a za one čiji je rezultat $> 2,67$ vrlo je vjerojatno da imaju uznapredovalu fibrozu (Martinez i sur., 2011). Kao najboljom radiološkom metodom za kvalitativnu i kvantitativnu procjenu masne bolesti jetre smatra se elastografija magnetskom rezonancom - MRE, međutim ova je metoda ograničena visokim troškom provođenja. Nedavno razvijena metoda prolazne elastografije koja se bazira na ultrazvučnom praćenju prolaska niskotlačnog pritiska kroz tkiva pokazala se obećavajućom za detekciju uznapredovale fibroze kod nealkoholnog steatohepatitisa, iako abdominalna pretilost pacijenata može ograničiti njezinu uporabu (Abd El-Kader i El-Den Ashmawy, 2015).

2.7. TERAPIJA

2.7.1. Prehrana, tjelesna aktivnost i smanjenje tjelesne mase

Liječenje nealkoholne masne bolesti jetre trebao bi se sastojati od terapije bolesti jetre, ali i povezanih komorbiditeta kao što su pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija i dijabetes tipa 2 (Chalasani i sur., 2018). Osobama s nealkoholnom masnom bolesti jetre preporuča se promjena životnog stila u smislu smanjenja tjelesne mase, pridržavanja pravilne prehrane i redovitog prakticiranja tjelesne aktivnosti. Za pacijente koji nemaju steatohepatitis i fibrozu dovoljno je da prođu savjetovanje o pravilnoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti bez uporabe farmakoterapije (EASL/EASD/EASO, 2016).

Farmakoterapija bi trebala biti limitirana na osobe s nealkoholnim steatohepatitisom i fibrozom koji su potvrđeni jetrenom biopsijom (Chalasani i sur., 2018). Za poboljšanje histopatoloških obilježja NASH-a ključno je smanjenje tjelesne mase. Prospektivno istraživanje provedeno kroz 12 mjeseci na 261 pacijenata s dijagnozom NASH-a pokazalo je da je gubitak tjelesne mase $\geq 5\%$ stabilizirao ili poboljšao fibrozu u 94% slučajeva. Gubitak na tjelesnoj masi $\geq 10\%$ poboljšao je sva obilježja NASH-a uključujući portalnu upalu i fibrozu (Vilar-Gomez i sur., 2015).

EASL-EASD-EASO smjernice preporučuju gubitak tjelesne mase od 7 do 10 % kod prekomjerno uhranjenih i pretilih pacijenata s dijagnozom NAFLD-a kako bi se poboljšala jetrena biokemija i histologija. Za gubitak 0,5 - 1 kilograma tjedno preporuča se energetske deficit 500 - 1000 kcal dnevno (EASL/EASD/EASO, 2016). Unos energije trebao bi iznositi otprilike 1000 - 1200 kcal/dan za pretile žene odnosno 1200 - 1600 kcal na dan za pretile muškarce. Međutim, preporuke za energetske unos trebalo bi prilagoditi pojedincu, pri čemu se trebaju razmotriti tjelesna masa, visina i razina tjelesne aktivnosti (Kargulewicz, 2014). Za procjenu energetske potreba organizma u mirovanju, na što se još dodaje potrošnja energije za tjelesnu aktivnost, često se koriste jednadžbe za izračun energetske potrošnje u mirovanju od kojih je najpoznatija Harris-Benedict jednadžba (Štalić, 2008). Kod pretilih pacijenata preporuča se uporaba Mifflin-St. Jeor jednadžbe (Madden i sur., 2016), dok Huang jednadžba uzima u obzir i dijabetes (Huang, 2004). U kontekstu NAFLD spominju se i jednadžbe Schofield i Ikeda (Martincevic i Mouzaki, 2017, Endo i sur., 2016). Energetska potrošnja može se također izmjeriti direktnom kalorimetrijom, indirektnom kalorimetrijom i metodom dvostruko označene vode (Štalić, 2008).

Što se tiče sastava prehrane kod pacijenata s NAFLD, unos ugljikohidrata trebao bi iznositi 40 - 50%, masti $\leq 30\%$, a proteina oko 20% od dnevnog energetskeg unosa (Kargulewicz i sur., 2014)

Sve pacijente s NAFLD, bilo prekomjerne ili normalne tjelesne mase, treba upoznati s principima pravilne prehrane. Preporuča se smanjiti unos zasićenih i trans masti te povećati unos jednostruko nezasićenih i višestruko nezasićenih masti, s naglaskom na omega-3 masne kiseline. Trebalo bi unos šećera svesti na minimum, izbjegavati napitke koji sadrže šećer uključujući voćne sokove koji sadrže puno fruktoze te povećati unos prehrambenih vlakana (Ferolla i sur., 2015). Prehrana bi trebala biti bogata voćem i povrćem, koji su dobar izvor antioksidansa. Hrana od koje bi pacijenti s NAFLD mogli imati posebne koristi su orasi i sok od aronije. Hranu bi bilo poželjno kuhati u vodi, na pari ili peći u pećnici, a prženje bi trebalo izbjegavati. Pacijentima se preporuča da dnevni unos hrane rasporede na 4 do 5 manjih obroka, a razmak između obroka trebao bi biti najviše 2 do 3 sata. Posljednji obrok trebalo bi konzumirati najkasnije 3 sata prije odlaska na počinak (Kargulewicz i sur., 2014).

Jedno intervencijsko istraživanje provedeno kroz 6 tjedana na 12 ispitanika s dijagnozom NAFLD, a bez dijagnoze dijabetesa, pokazalo je da je mediteranska prehrana dovela do značajnog poboljšanja steatoze jetre te je poboljšala osjetljivost na inzulin kod ispitanika s inzulinskom rezistencijom (Ryan i sur., 2013). Mediteranska prehrana, koju karakterizira nizak unos zasićenih masti i životinjskih proteina, visok unos antioksidansa, vlakana i jednostruko nezasićenih masnih kiselina te povoljan omjer omega-3 i omega-6 masnih kiselina, predstavlja poželjni obrazac prehrane koji smanjuje rizik za razvoj komorbiditeta vezanih uz NAFLD poput kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2. Ovaj tip prehrane ima potencijala za poboljšanje funkcije jetre, međutim literatura koja proučava efikasnost navedene prehrane kod pacijenata s dijagnozom NAFLD-a je limitirana raznim čimbenicima (kao što je npr. broj ispitanika) tako da postoji prostora za daljnja istraživanja (Anania i sur., 2018).

Povećan unos fruktoze može doprinijeti razvoju NAFLD (Thuy i sur., 2018). Pacijenti s dijagnozom NAFLD trebali bi izbjegavati napitke i hranu bogatu fruktozom, budući da fruktoza potiče de novo lipogenezu u jetri i time čini jetru osjetljivijom na upalu te dovodi do povećanog oksidativnog stresa (Alwahsh i Gebhardt, 2016). Jedna intervencijska pilot studija provedena kroz 6 mjeseci na 10 ispitanika pokazala je da smanjenje unosa fruktoze od 50% smanjuje razinu masti u jetri kod pacijenata s NAFLD (Volynets i sur., 2013).

Umjeren unos alkohola (≤ 2 pića/dan) povezan je sa smanjenim napretkom steatoze te smanjenim izgledom za razvoj NASH-a (Dunn i sur., 2012). Međutim, pacijentima s dijagnozom NASH-a preporuča se kompletna apstinencija od alkohola, budući da čak i povremena konzumacija alkohola povećava rizik od hepatocelularnog karcinoma u ovoj populaciji (Seitz i sur., 2015).

Tjelesna aktivnost, bez obzira na promjenu prehrane, povezana je sa značajnim smanjenjem masti u jetri, kao i smanjenjem razine alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze kod osoba s NAFLD. Što osoba ima veći indeks tjelesne mase, to će više profitirati s uvođenjem tjelesne aktivnosti u svakodnevni život (Orci i sur., 2016). EASL-EASD-EASO smjernice preporučaju 150 do 200 minuta aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta tjedno podijeljenih u 3 do 5 serija (brzo hodanje, bicikliranje na mjestu). Trening otpora je također koristan jer promovira razvoj mišića i čvrstoće kostiju (EASL/EASD/EASO, 2016).

U tablici 1 prikazane su sažete EASL-EASD-EASO preporuke za promjenu životnog stila kojima bi trebali težiti pacijenti s NAFLD.

Tablica 1. Elementi promjene životnog stila u terapiji nealkoholne masne bolesti jetre (EASL/EASD/EASO, 2016)

Područje	Preporučena intervencija
Restrikcija energetskeg unosa	Energetski deficit 500 - 1000 kcal dnevno kako bi se potaknuo gubitak 500 - 1000 g tjelesne mase tjedno. Smanjenje tjelesne mase 7 - 10%. Održavanje poželjne tjelesne mase kombinacijom kognitivno bihevioralne terapije i prakticiranjem tjelesne aktivnosti.
Omjer makronutrijenata	Prehrana s niskim do umjerenim unosom masti. Prehrana s umjerenim unosom ugljikohidrata (mediteranska prehrana). Ketogene dijetete s visokim unosom proteina.
Unos fruktoze	Izbjegavati napitke i hranu bogatu fruktozom.
Unos alkohola	Manje od 30 g za muškarce odnosno 20 g za žene tjedno.
Unos kave	Nema negativnih utjecaja na jetrene bolesti.
Tjelovježba / tjelesna aktivnost	150 do 200 min tjedno aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta (brzo hodanje, bicikliranje na mjestu). Trening otpora koristan za muskuloskeletalni fitness s utjecajem na metaboličke čimbenike rizika. Visoka razina umora vezanog uz neaktivnost te pospanost tijekom dana smanjuje pridržavanje programa tjelovježbe.

2.7.2. Farmakoterapija

S aspekta farmakoterapije, još uvijek ne postoji univerzalni lijek za terapiju NAFLD odobren od strane Agencije za hranu i lijekove - FDA (engl. *Food and Drugs Administration*) (Abd El-Kader i El-Den Ashmawy, 2015). Ipak, određeni lijekovi i dodaci prehrani pokazuju obećavajuće rezultate u terapiji NASH-a. Povezanost između inzulinske rezistencije i NAFLD predstavlja logički aspekt terapije. Dvije skupine lijekova pokazale su se učinkovitima kod povećanja osjetljivosti stanica na inzulin: biguanidi (npr. metformin) i tiazolidinedioni (Siddiqui i Sanyal, 2013).

Meta-analiza istraživanja provedenih na pacijentima s NASH-om pokazala je da metformin u dozi 1000 - 3000 mg/dnevno kroz 6 - 12 mjeseci ne utječe značajno na histološke parametre poput fibroze, steatoze i NAS-a, ali ima utjecaj na biokemijske parametre tj. poboljšanje

razine glukoze u krvi, inzulinske rezistencije, ukupnog kolesterola, ALT-a i tjelesne mase. Meta-analiza istraživanja provedenih na pacijentima s NASH-om pokazala je da pioglitazon (tiazolidinedion) u dozi 30 - 45 mg/dnevno kroz 6 - 24 mjeseca ne poboljšava histološke parametre poput fibroze, međutim poboljšava steatozu te biokemijske parametre poput HbA1c, razine glukoze u krvi, inzulinske rezistencije, razine triglicerida, ukupni kolesterol, HDL i ALT (Said i Akhter, 2017). Međutim, pioglitazon i ostali tiazolidinedioni često dovode do povećanja na tjelesnoj masi, koje u prosjeku iznosi 4 kg. Uz to, pacijenti koji su preboljeli zastoj srca, koji imaju povijest raka mokraćnog mjehura ili koji imaju povećan rizik od gubitka koštane mase trebali bi izbjegavati primjenu navedenog lijeka. Primjena pioglitazona trebala bi se razmatrati samo kod pacijenti s dijagnozom NASH-a potvrđenom biopsijom jetre (Chalasani i sur., 2018).

Budući da se smatra kako je oksidativni stres ključni mehanizam koji dovodi do oštećenja hepatocita i progresije bolesti u nealkoholni steatohepatitis, pacijenti bi mogli profitirati uporabom antioksidansa, kao što je vitamin E. Istraživanja pokazuju da oralna primjena vitamina E u dozi od 800 IU/dan utječe i na biokemijske i na histološke parametre jetre: značajno smanjuje razinu aspartat transaminaze, alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze te poboljšava steatozu, fibrozu, upalu i bujanje hepatocita (Sato i sur., 2015). Međutim, suplementacija vitaminom E kod muškaraca starijih od 50 godina u dozi od 400 IU/dan u maloj mjeri može doprinijeti razvoju raka prostate (Klein i sur., 2011), što ovisi o razini selen u organizmu (kod muškaraca s visokom startnom razinom selen u organizmu suplementacija vitaminom E ne povećava navedeni rizik) (Kristal i sur., 2014) i genetskim varijacijama povezanima uz metabolizam vitamina (Chan i sur., 2016). Prije započinjanja terapije NASH-a trebalo bi razmotriti rizike i koristi suplementacije vitaminom E kod svakog pacijenta pojedinačno. Vitamin E se ne preporuča u terapiji NASH-a kod dijabetičkih pacijenata, dijagnoze NAFLD-a koja nije potvrđena jetrenom biopsijom, i NASH ciroze (Chalasani i sur., 2018).

2.7.3. Potporna terapija

Nedavna istraživanja pokazuju povoljan učinak omega-3 masnih kiselina: naime suplementacija omega-3 masnim kiselinama može poboljšati steatozu, razinu GGT-a, triglicerida i HDL-a kod pacijenata s NAFLD te se pretpostavlja da može usporiti progresiju bolesti. Međutim, potrebna su daljnja multicentrična istraživanja s većim uzrokom i strožim dizajnom kako bi se sa sigurnošću utvrdila doza i terapijska svojstva omega-3 masnih kiselina kod pacijenata s dijagnozom NAFLD (Lu i sur., 2016). Zbog svog dokazanog učinka

na smanjenje razine triglicerida, omega-3 masne kiseline mogle bi se razmotriti kao tretman hipertrigliceridemije kod pacijenata s NAFLD (Chalasani i sur., 2018).

Budući da neravnoteža crijevne mikrobiote doprinosi nastanku NAFLD, terapija probioticima predstavlja moguću metodu tretmana i prevencije. Uporaba probiotika može smanjiti razinu jetrenih aminotransferaza, kolesterola i čimbenika upale (tumor nekroza faktor- α) te poboljšati inzulinsku rezistenciju kod pacijenata s NAFLD. Navedena saznanja odnose se ponajprije na probiotike roda *Bifidobacterium*, a zatim i na bakterije roda *Lactobacillus* i *Streptococcus* (Ma i sur., 2013).

2.7.4. Kirurški pristup

Kod pretilih pacijenata kojima je teško izgubiti na tjelesnoj masi, a kasnije i održavati poželjnu tjelesnu masu, korisno je razmotriti barijatričnu operaciju. Barijatrična operacija smanjuje ili eliminira komorbiditete kod većine pacijenata te smanjuje rizik smrti od kardiovaskularnih i malignih bolesti, dva najznačajnija uzroka smrti kod NAFLD (Sjöström i sur., 2012). Većini se pacijenata koji prođu barijatričnu operaciju poboljšaju biokemijski parametri (jetreni enzimi) kao i histološka obilježja NASH-a poput fibroze, steatoze, lobularne upale i bujanja hepatocita (Bower i sur., 2015).

Bez obzira na optimalnu terapiju, mnogi pacijenti s NASH-om će razviti cirozu jetre. Štoviše, NASH često ostaje neprepoznat sve dok pacijent ne počne primjećivati simptome vezane uz cirozu jetre. Pacijenti s cirozom za koju se vjeruje da je uzrok NASH kandidati su za transplantaciju jetre te je ciroza kao posljedica NASH-a na dobrom putu da postane indikacijom broj 1 za transplantaciju jetre (Wong i sur., 2015). Pokazalo se da NASH pacijenti nakon transplantacije jetre imaju povećan rizik od kardiovaskularnih komplikacija i sepse, ali i manju mogućnost za odbacivanje organa u odnosu na ostale pacijente s transplantiranom jetrom (Wang i sur., 2014). Nakon operacije pacijenti bi trebali težiti postizanju i održavanju idealne tjelesne mase (Chalasani i sur., 2018).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI

U istraživanju je sudjelovalo 13 pacijenata Kliničkog bolničkog centra Zagreb - Rebro s dijagnozom nealkoholne masne bolesti jetre. Obuhvaćena su oba spola, od čega 8 žena i 5 muškaraca. Najmlađi ispitanik imao je 39, a najstariji 64 godine. Ispitanici su bili upoznati sa svrhom i metodologijom ovog istraživanja te su dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istom.

3.2. METODE ISTRAŽIVANJA

3.2.1. Antropometrijske metode

Ispitanicima je izmjerena tjelesna visina pomoću visinomjera, tjelesna masa i postotak masnog tkiva pomoću dijagnostičke vage marke Tanita, model BC-420MA, te opseg struka korištenjem elastične mjerne vrpce. Vaga automatski računa indeks tjelesne mase - ITM, koji se računa prema navedenoj formuli.

$$ITM = \frac{TM}{TV^2}$$

Pri čemu je: ITM - indeks tjelesne mase (kg m^{-2})

TM - tjelesna masa (kg)

TV² - kvadrat tjelesne visine (m^2)

Indeks tjelesne mase ukazuje na stupanj uhranjenosti, a time i na rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti. Nacionalni institut za srce, pluća i krv – NHLBI (engl. *National heart, lung and Blood Institute*) definirao je kategorije stupnja uhranjenosti s pripadajućim rizikom za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti (dijabetes tipa 2, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti), koji raste s porastom tjelesne mase te ovisi i o opsegu struka. Rizik se povećava ako je opseg struka kod muškaraca > 102 cm odnosno > 88 cm kod žena (Tablica 2).

Budući da se pretilost definira kao prekomjerno nakupljanje masti u organizmu, a koje može narušiti zdravlje, u tablici 3 je prikazana kategorizacija udjela tjelesne masti ovisno o dobi i spolu.

Tablica 2. Kategorizacija stupnja uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase te rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti ovisno o indeksu tjelesne mase i opsegu struka (NHLBI, 2018)

Stupanj uhranjenosti	ITM/kg m ⁻²	Stupanj pretilosti	Rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti s obzirom na indeks tjelesne mase i opseg struka	
			Muškarci ≤ 102 cm Žene ≤ 88 cm	Muškarci > 102 cm Žene > 88 cm
Pothranjenost	< 18,5		-	-
Aдекватna uhranjenost*	18,5-24,9		-	-
Prekomjerna tjelesna masa	25,0-29,9		Povećan	Visok
Pretilost	30,0-34,9	I	Visok	Vrlo visok
	35,0-39,9	II	Vrlo visok	Vrlo visok
Ekstremna pretilost	≥ 40,0	III	Ekstremno visok	Ekstremno visok

*povećan opseg struka je također pokazatelj povećanog rizika, čak i kod osoba normalne tjelesne mase

Tablica 3. Kategorizacija masnog tkiva u organizmu s obzirom na spol i dob (Gallagher i sur., 2000)

Spol	Žene			Muškarci		
Dob (godine)	20 – 39	40 - 59	≥ 60	20 - 39	40 - 59	≥ 60
Prenizak udio masti	< 21 %	< 23 %	< 24 %	< 8 %	< 11 %	< 13 %
Adekvatan udio masti	21,0-32,9 %	23,0-33,9 %	24,0-35,9 %	8,0-19,9 %	11,0-21,9 %	13,0-24,9 %
Povišen udio masti	33,0-38,9 %	34,0-39,9 %	36,0-41,9 %	20,0-24,9 %	22,0-27,9 %	25,0-29,9 %
Pretilost	≥ 39 %	≥ 40 %	≥ 42 %	≥ 25 %	≥ 28 %	≥ 30 %

3.2.2. Dijetetičke metode

3.2.2.1. Dnevnik prehrane

Kako bi se procijenio prehrambeni unos pacijenata korišten je trodnevni dnevnik prehrane, koji su pacijenti trebali voditi kroz 3 neuzastopna dana, od čega dva radna dana i jedan dan vikenda. Pacijentima su dane detaljne upute o vođenju dnevnika prehrane, a količinu unesene hrane su bilježili na temelju usporedbe konzumirane količine hrane s kuhinjskim posuđem (tanjur, šalica, žlica), vaganjem ili opisivanjem (komadi, kriške).

3.2.2.2. Određivanje dnevnih energetske potrebe

Pacijentima je izmjerena potrošnja energije u mirovanju pomoću uređaja za indirektnu kalorimetriju marke *Cosmed model Quark CPET*. Potrošnja energije u mirovanju mjerena je u ležećem položaju u vremenskom razdoblju 15 - 20 minuta dok su pacijenti na gornjem dijelu tijela imali položenu ventiliranu kapuljaču koja je prekrivala cijelu glavu, a koja je registrirala volumen udahnutog kisika i izdahnutog ugljikovog dioksida. Prije mjerenja pacijenti su trebali mirovati 30-ak minuta te su im dane upute da se tijekom mjerenja opuste, ne miču se i ne govore. Mjerenje se trebalo provesti natašte, kako probava hrane ne bi utjecala na rezultate mjerenja. Iz razgovora s pacijentima sakupljene su informacije o razini tjelesne aktivnosti i o mogućem korištenju cigareta.

Osim indirektnom kalorimetrijom, potrošnja energije u mirovanju ili drugim riječima, energetska potreba bazalnog metabolizma, izračunata je pomoću nekoliko različitih jednadžbi (Harris-Benedict, Mifflin-St. Jeor, Schofield, Ikeda, Huang) prikazanih u tablici 4. Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima indirektno kalorimetrije kako bi se utvrdila jednadžba koja najviše odgovara procjeni energetske potrebe organizma u mirovanju za populaciju s dijagnozom nealkoholne masne bolesti jetre. Harris-Benedict i ostale jednadžbe za izračun bazalnog metabolizma ne uzimaju u obzir energiju potrošenu prilikom tjelesne aktivnosti. Kako bi se procijenila ukupna potrošnja energije tijekom dana potrebno je pomnožiti energetske potrebe bazalnog metabolizma s faktorom za tjelesnu aktivnost (Tablica 5). Formula za izračun potrošnje energije tokom cijelog dana dakle glasi:

$$TEE = REE \times PAL$$

Pri čemu je TEE- ukupna potrošnja energije, engl. *Total Energy Expenditure* (kcal/dan)

REE- potrošnja energije u mirovanju, engl. *Resting Energy Expenditure* (kcal/dan)

PAL- faktor tjelesne aktivnosti, engl. *Physical Activity Level*

Tablica 4. Odabrane jednadžbe za izračun energetske potrošnje u mirovanju/bazalnog metabolizma pacijenta (Harris i Benedict, 1918, Mifflin i sur., 1990, Schofield, 1985, Ikeda i sur., 2013, Huang i sur., 2004)

Naziv	Spol	Jednadžba
Harris-Benedict	Muškarci	$REE = 66,4730 + 13,7516 \times TM + 5,0033 \times TV - 6,7550 \times \text{dob (godine)}$
	Žene	$REE = 655,0955 + 9,5634 \times TM + 1,8496 \times TV - 4,6756 \times \text{dob (godine)}$
Mifflin - St Jeor	Muškarci	$REE = 10 \times TM + 6,25 \times TV - 5 \times \text{dob (godine)} + 5$
	Žene	$REE = 10 \times TM + 6,25 \times TV - 5 \times \text{dob (godine)} - 161$
Schofield	Muškarci	Dob 30-60 godina : $REE = 11,472 \times TM + 873,1$ Dob >60 godina: $REE = 11,711 \times TM + 587,7$
	Žene	Dob 30-60 godina : $REE = 8,126 \times TM + 845,6$ Dob >60 godina: $REE = 9,082 \times TM + 658,5$
Ikeda	Muškarci	$REE = 10 \times TM - 3 \times \text{dob (godine)} + 875$
	Žene	$REE = 10 \times TM - 3 \times \text{dob (godine)} + 750$
Huang		$REE = 71,767 - 2,337 \times \text{dob (godine)} + 257.293 \times \text{spol}$ (Ž = 0, M = 1) + $9,996 \times TM + 4.132 \times TV + 145.959 \times DM$ (bez dijabetesa = 0, dijabetes = 1)

REE- potrošnja energije u mirovanju, engl. *Resting energy expenditure* (kcal/dan), TM- tjelesna masa (kg), TV- tjelesna visina (cm), Ž- žene, M- muškarci, DM- *Diabetes mellitus*

Tablica 5. Faktori za izračun ukupne potrošnje energije, ovisno o razini tjelesne aktivnosti (Štalić, 2008)

Tjelesna aktivnost	Faktor za tjelesnu aktivnost
Nepokretan pacijent	1,2
Slabo aktivan	1,3
Prosječno aktivan	1,5 - 1,75
Vrlo aktivan	2,0

3.3. OBRADA PODATAKA

Kako bi se procijenio unos energije te unos makro i mikronutrijenata kod ispitanika, prilikom analize trodnevnog dnevnika prehrane korištena je baza podataka sastava hrane Odjela za agrikulturu Sjedinjenih Država, pod nazivom *USDA National Nutrient Database for Standard Reference* (U.S. Department of Agriculture, 2018). Rezultati unosa su izraženi kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija.

Kako bi se ustanovilo postoji li statistički značajna razlika između energetskeg unosa i energetske potrebe ispitanika, korišten je Studentov t-test. T-test je statistički alat koji se koristi za testiranje značajnosti razlike između dviju grupa pri čemu se za usporedbu dviju grupa koristi p-vrijednost. Ako je p-vrijednost > 0.05 znači da nema statistički značajne razlike između dvije grupe dok p-vrijednost ≤ 0.05 ukazuje na to da se grupe statistički značajno razlikuju (Jangam, 2013).

Energetske potrebe organizma u mirovanju određivale su se na dva načina: računanjem pomoću 5 različitih jednadžbi i mjerenjem pomoću indirektna kalorimetrije. Kako bi se odredilo koja jednadžba (predviđena vrijednost) najviše odgovara rezultatima indirektna kalorimetrije (referentna vrijednost), određivan je prosječni odmak (BIAS) i korijen srednje kvadratne pogreške - RMSE (engl. *Root Mean Squared Error*) za rezultat svake jednadžbe u odnosu na rezultat indirektna kalorimetrije. Odmak je razlika izmjerene i izračunate energetske potrebe (referentne i predviđene vrijednosti), dok je prosječni odmak suma odnaka svih ispitanika podijeljena s brojem ispitanika. RMSE je izračunat prema sljedećoj formuli:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum (mREE - cREE)^2}{n}}$$

Pri čemu je Σ - operacija sumiranja

mREE - izmjerena potrošnja energije u mirovanju, engl. *Measured Rest Energy Expenditure*, predstavlja referentnu vrijednost

cREE - izračunata potrošnja energija u mirovanju, engl. *Calculated Rest Energy Expenditure*, predstavlja predviđenu vrijednost

n - broj ispitanika

Što su vrijednosti prosječnog odnaka i RMSE bliže nuli, to su one poželjnije jer ukazuju na manju grešku između referentne i predviđene vrijednosti (Annis, 2018, Chernick, 2011).

Za pojedine parametre određivana je korelacija pomoću koeficijenta korelacije. Koeficijent korelacije (r) ukazuje na jačinu povezanosti između dviju varijabli, bez obzira na njihove mjerne jedinice. Koeficijent korelacije može poprimiti bilo koju vrijednost između -1 i $+1$. Ako je koeficijent korelacije jednak 0 , tada ne postoji linearna povezanost između varijabli, a ako on iznosi $+1$ ili -1 , onda ukazuje na savršenu povezanost. Drugim riječima, što je koeficijent korelacije bliži ± 1 , to je korelacija između varijabli snažnija (tablica 6). Pozitivna korelacija ukazuje na to da s rastom jedne varijable raste i druga varijabla, dok negativna korelacija ukazuje da s rastom jedne varijable druga varijabla opada (Mukaka, 2012).

Tablica 6. Interpretacija koeficijenta korelacije (Mukaka, 2012)

Vrijednost r	Tumačenje
0,90 do 1,00 ($-0,90$ do $-1,00$)	Vrlo jaka pozitivna (negativna) korelacija
0,70 do 0,90 ($-0,70$ do $-0,90$)	Jaka pozitivna (negativna) korelacija
0,50 do 0,70 ($-0,50$ do $-0,70$)	Umjerena pozitivna (negativna) korelacija
0,30 do 0,50 ($-0,30$ do $-0,50$)	Slaba pozitivna (negativna) korelacija
0,00 do 0,30 ($0,00$ do $-0,30$)	Zanemariva korelacija

Za obradu podataka korišten je program Microsoft Office Excel 2010.

4. REZULTATI I RASPRAVA

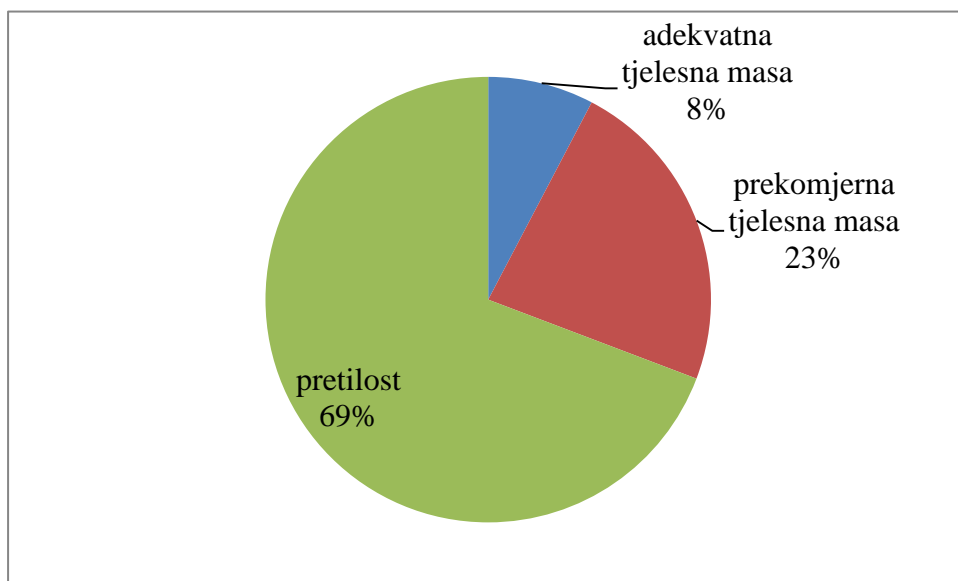
Istraživanje je obuhvaćalo 13 ispitanika s dijagnozom nealkoholne masne bolesti jetre, a s kojima su provedena antropometrijska i dijetetička ispitivanja, uključujući mjerenje potrošnje energije u mirovanju indirektnom kalorimetrijom, s ciljem procjene antropometrijskih karakteristika ispitanika, unosa nutrijenata i energije te pronalaska jednadžbe za izračun potrošnje energije u mirovanju koja je optimalna za ovu populaciju. Rezultati mjerenja prikazani su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija.

4.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE

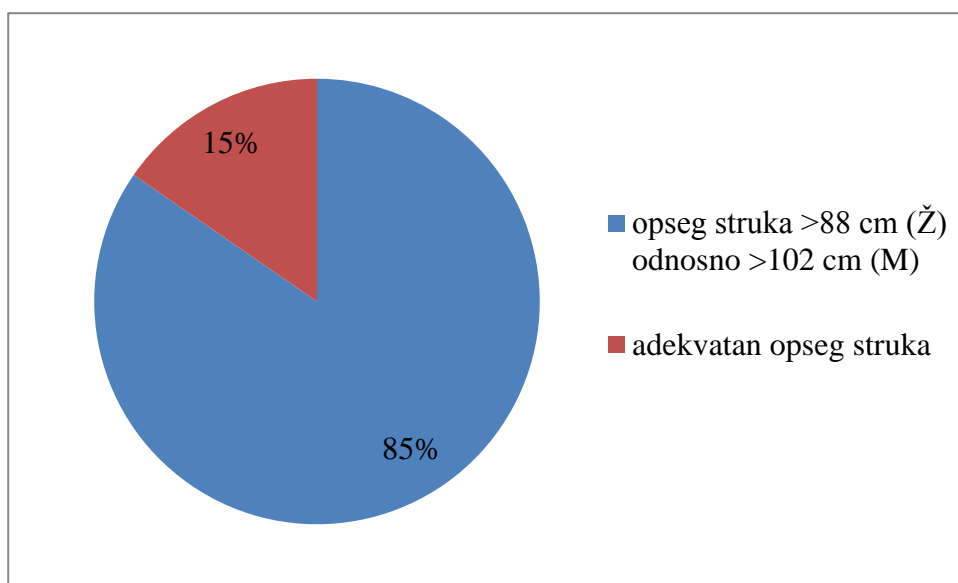
Procjena općih i antropometrijskih parametara ispitanika uključivala je dob, tjelesnu masu, tjelesnu visinu, indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka te udio masnog tkiva u organizmu, a srednje vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 7. Kategorizacija ispitanika prema indeksu tjelesne mase, opsegu struka i udjelu masnog tkiva u organizmu prikazana je na slikama 2 - 4.

Tablica 7. Opće i antropometrijske karakteristike ispitanika (n=13)

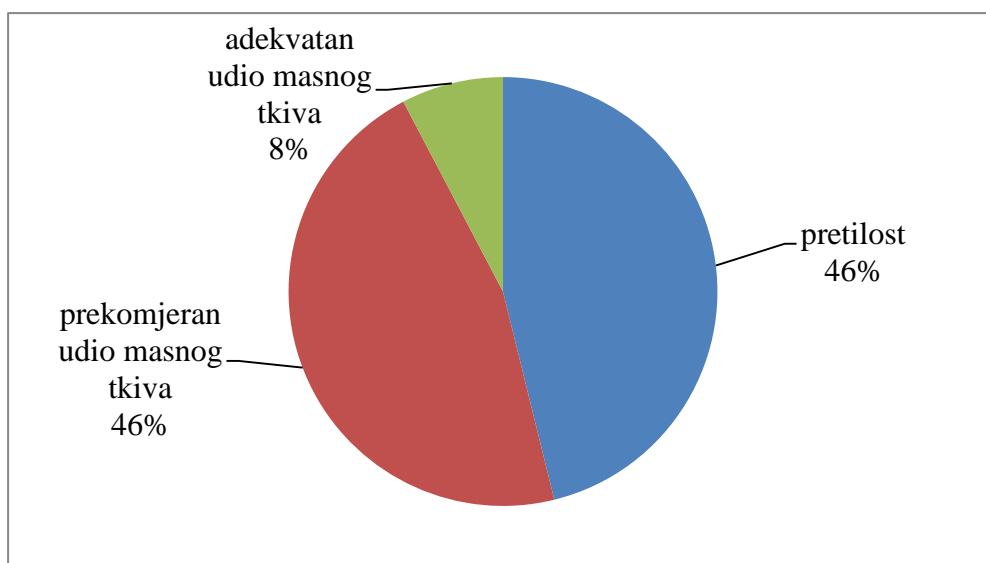
	Žene	Muškarci	Ukupno
Dob (godine)	60,00 \pm 5,13	43,80 \pm 3,70	53,77 \pm 9,34
Tjelesna masa (kg)	81,20 \pm 12,81	94,96 \pm 4,63	86,49 \pm 12,30
Tjelesna visina (cm)	163,25 \pm 5,90	172,80 \pm 9,65	166,92 \pm 8,65
ITM (kg m ⁻²)	30,55 \pm 4,78	32,1 \pm 3,60	31,15 \pm 4,28
Opseg struka (cm)	100,31 \pm 10,04	109,40 \pm 8,71	103,80 \pm 10,30
Udio masnog tkiva (%)	40,08 \pm 5,68	27,70 \pm 6,49	35,32 \pm 8,49



Slika 2. Kategorizacija ispitanika (n=13) prema stupnju uhranjenosti korištenjem indeksa tjelesne mase



Slika 3. Kategorizacija ispitanika (n=13) prema opsegu struka



Slika 4. Kategorizacija ispitanika (n=13) prema udjelu masnog tkiva

Vidljivo je da su ispitanici srednje životne dobi pri čemu je prosječna dob muških ispitanika nešto manja u odnosu na prosječnu dob ženskih ispitanika (tablica 7).

Rezultati pokazuju da je indeks tjelesne mase ispitanika u prosjeku $31,15 \pm 4,28 \text{ kg m}^{-2}$ što odgovara kategoriji pretilosti (tablica 7). Prosječni indeks tjelesne mase nešto je niži kod ženskih ispitanika nego kod muških ispitanika. Na slici 2 je vidljivo da je najveći broj ispitanika pretilo (69%), dok samo jedan ispitanik ima adekvatnu tjelesnu masu. ITM ispitanika u skladu je s rezultatima drugih istraživanja, gdje je prosjek ITM kod ukupno 346 ispitanika s nealkoholnom masnom bolesti jetre $31,25 \text{ kg m}^{-2}$ (Endo i sur., 2016, Ferolla i sur., 2013, Ortiz-Lopez i sur., 2012, Wehmeyer i sur., 2016). Prosječni ITM ispitanika u ovom istraživanju nešto je veći nego u istraživanju provedenom u Japanu na 77 ispitanika ($28,30 \pm 4,20 \text{ kg m}^{-2}$) (Endo i sur., 2016) i nešto manji od istraživanja provedenog u Teksasu u Sjedinjenim Američkim Državama na 118 ispitanika ($34,10 \pm 0,40 \text{ kg m}^{-2}$) (Ortiz-Lopez i sur., 2012). Prosječni ITM 96 ispitanika u istraživanju provedenom u Brazilu ($32,2 \text{ kg m}^{-2}$) (Ferolla i sur., 2013) i 55 ispitanika istraživanja provedenog u Njemačkoj ($30,40 \pm 4,50 \text{ kg m}^{-2}$) (Wehmeyer i sur., 2016) najviše se podudara s prosječnim indeksom tjelesne mase ispitanika ovog istraživanja. Meta-analiza provedena na velikom broju ispitanika iz cijelog svijeta utvrdila je da je prevalencija pretilosti među pacijentima s nealkoholnom masnom bolesti jetre 51,34% (Younossi i sur., 2016), što je nešto manje nego prevalencija pretilosti utvrđena ovim istraživanjem.

Prosječna vrijednost opsega struka ispitanika iznosi $103,80 \pm 10,30$ cm pri čemu je prosječni opseg struka muškaraca veći nego prosječni opseg struka kod žena (tablica 7). Čak 85% ispitanika ima opseg struka veći od 88 cm (žene) odnosno 102 cm (muškarci) što predstavlja rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti (NHLBI, 2018). U istraživanju provedenom na 96 ispitanika s NAFLD u Brazilu ustanovljeno je da 80,2 % ispitanika ima rizičnu vrijednost opsega struka (Ferolla i sur., 2013), što je vrijednost slična vrijednosti dobivenoj u ovom istraživanju. U istraživanju provedenom u Njemačkoj na 55 ispitanika prosječna vrijednost opsega struka ispitanika iznosila je $103,00 \pm 11,60$ cm (Wehmeyer i sur., 2016), što je gotovo identično vrijednosti dobivenoj u ovom istraživanju.

Prosječan udio masnog tkiva ispitanika iznosi $35,32 \pm 8,49\%$ pri čemu žene imaju puno veći postotak masnog tkiva nego muškarci (tablica 7), što je razumljivo budući da žene imaju veći postotak esencijalnog masnog tkiva (Gallagher i sur., 2000). Ova vrijednost odgovara prosječnoj vrijednosti udjela masnog tkiva iz tri istraživanja provedenih na ukupno 250 ispitanika koja iznosi 33,53% (Endo i sur., 2016, Ortiz-Lopez i sur., 2012, Wehmeyer i sur., 2016).

Uzimajući u obzir udio masnog tkiva, pretilo je 46% ispitanika (slika 4), dok jednako toliko ispitanika ima prekomjeren udio masnog tkiva.

4.2. DIJETETIČKE METODE

4.2.1. Dnevnik prehrane

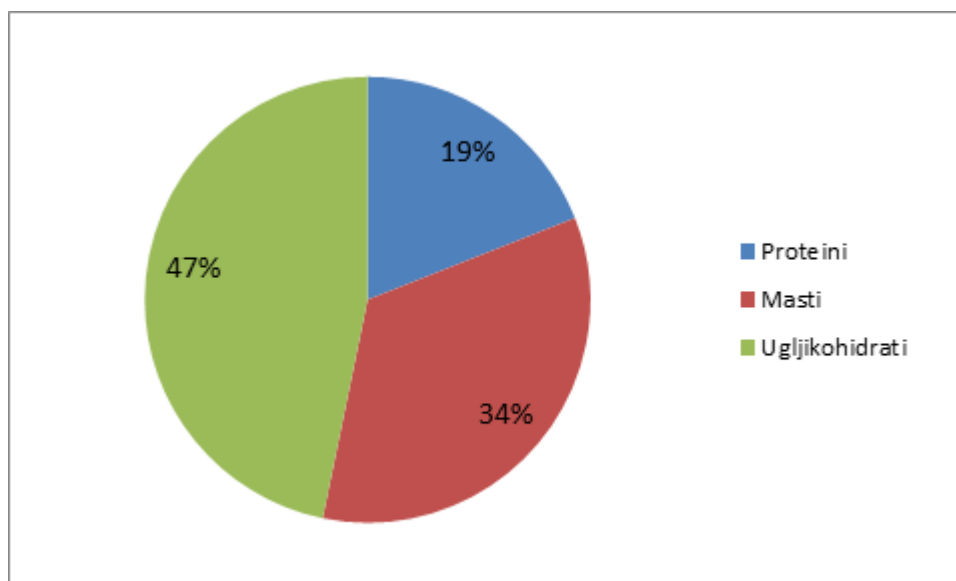
Analizom trodnevnog dnevnika prehrane prikupljeni su podaci o energetskeg unosu, unosu makronutrijenata (proteina, masti i ugljikohidrata) te unosu mikronutrijenata (vitamina i minerala). Srednje vrijednosti unosa makronutrijenata ispitanika te preporuke za njihov unos prikazane su u tablici 8, dok je raspodjela dnevnog unosa makronutrijenata prikazana na slici 5. Rezultati unosa vitamina ispitanika prikazani su u tablici 9 i na slici 6, a minerala u tablici 10 i na slici 7. Rezultati energetskeg unosa prikazani su u sljedećem potpoglavlju.

Tablica 8. Prosječan unos makronutrijenata kod ispitanika (n=13) uz preporuke

	Žene	Muškarci	Ukupno	Preporuke
Proteini (g)	69,74 ± 16,38	97,69 ± 21,88	80,49 ± 22,73	-
% od energetskeg unosa	18,36 ± 2,46	19,27 ± 2,31	18,71 ± 2,35	~20 ^a
Ugljikohidrati (g)	193,47 ± 47,44	219,97 ± 63,10	203,66 ± 53,10	-
% od energetskeg unosa	50,41 ± 3,30	42,91 ± 6,67	47,53 ± 5,97	40-50 ^a
Prehrambena vlakna (g)	15,29 ± 5,18	17,01 ± 4,19	15,95 ± 4,72	Ž: 25 ^b M: 35 ^b
Masti (g)	55,22 ± 12,94	88,20 ± 31,87	67,90 ± 26,74	-
% od energetskeg unosa	32,62 ± 2,87	37,90 ± 5,33	34,65 ± 4,63	≤30 ^a
SFA (g)	18,94 ± 5,30	31,88 ± 15,28	23,92 ± 11,71	-
% od energetskeg unosa	11,20 ± 2,12	13,25 ± 3,65	11,99 ± 2,85	7-10 ^c
MUFA (g)	19,32 ± 4,86	34,99 ± 13,00	25,35 ± 11,54	-
% od energetskeg unosa	11,44 ± 1,83	15,16 ± 3,26	12,87 ± 3,01	<20 ^d
PUFA (g)	10,29 ± 3,72	12,92 ± 2,53	11,30 ± 3,46	-
% od energetskeg unosa	6,02 ± 1,36	5,77 ± 0,80	5,92 ± 1,14	6-10 ^c
Kolesterol (mg)	240,77 ± 94,92	339,09 ± 160,54	278,59 ± 127,77	<300 ^c

SFA (engl. *Saturated fatty acids*) - zasićene masne kiseline, MUFA (engl. *Monounsaturated fatty acids*) - jednostruko nezasićene masne kiseline, PUFA (engl. *Polyunsaturated fatty acids*) – višestruko nezasićene masne kiseline

^aKargulewicz i sur., 2014, ^bIOM, 2002, ^cWHO, 2003, ^dSchwingshackl i Hoffmann, 2012



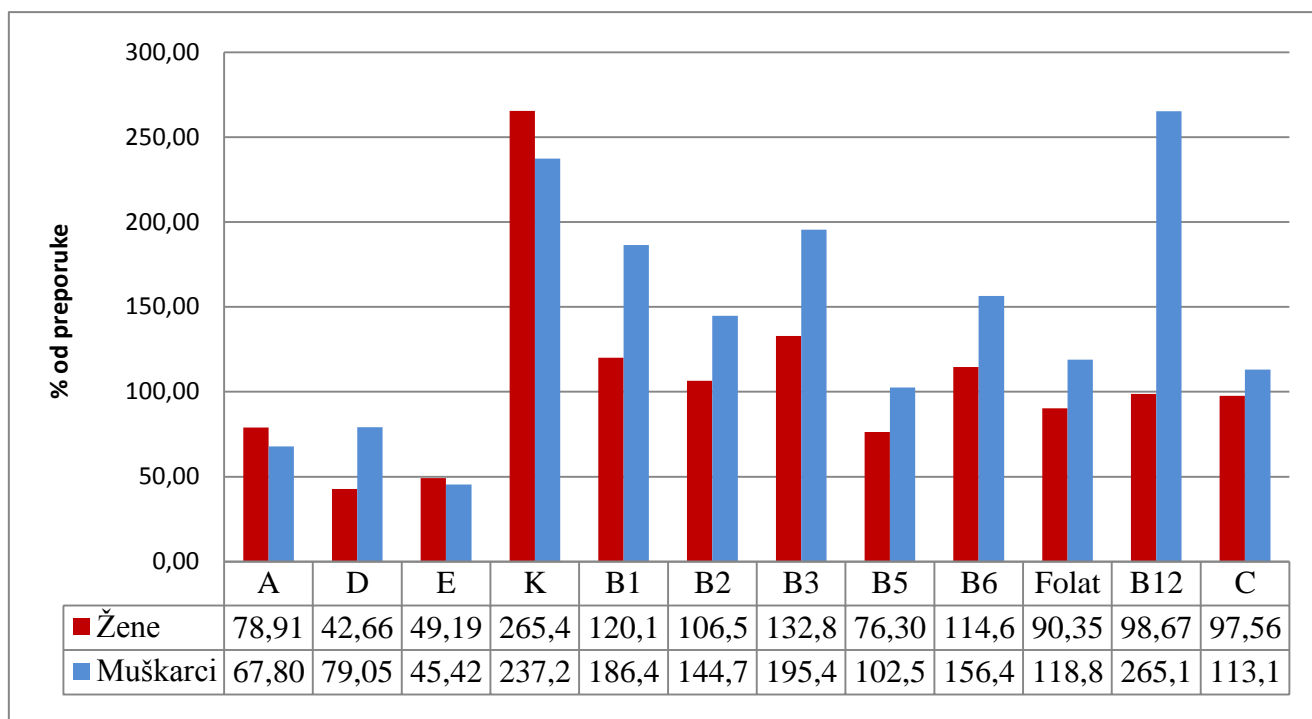
Slika 5. Sastav prehrane ispitanika (n=13) prema udijelu makronutrijenata izraženih kao postotak od ukupnog dnevnog energetskeg unosa

Na slici 5 prikazana je raspodjela dnevnog unosa makronutrijenata koja, ako se usporedi s preporukama za unos makronutrijenata iz tablice 11, ukazuje na to da ispitanici u prosjeku unose previše masti, dok je unos ugljikohidrata i proteina adekvatan. Iako ispitanici unose previše zasićenih masnih kiselina, unos jednostruko nezasićenih i višestruko nezasićenih masnih kiselina je zadovoljavajući (tablica 8). U istraživanju provedenom na 96 Brazilskih ispitanika s NAFLD također je primijećeno da ispitanici imaju povećan unos ukupnih i zasićenih masti, međutim autor bilježi smanjeni unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina (Ferolla i sur., 2013). U istraživanju provedenom u Iranu na 159 ispitanika s NAFLD unos ugljikohidrata premašuje preporuke, unos proteina je manji u odnosu na preporuke dok je unos masti adekvatan (Zolfaghari i sur., 2016). U istraživanju provedenom na 55 Njemačkih ispitanika s NAFLD i 88 zdravih ispitanika ustanovljeno je da nema razlike u unosu ugljikohidrata i masti između ove dvije grupe, dok su ispitanici s NAFLD unosili nešto više proteina u odnosu na zdrave ispitanike (Wehmeyer i sur., 2016).

Prosječan unos prehrambenih vlakana kod oba spola puno je manji od preporuka (tablica 8), što je zabilježeno i u istraživanju provedenom na Brazilskim ispitanicima (Ferolla i sur., 2013). Dok autor Brazilskog istraživanja navodi da je uzrok nedostatnom unosu vlakana među njegovim ispitanicima manjak voća u prehrani, u ovom slučaju vjerojatno se radi o manjku unosa cjelovitih žitarica. Pokazalo se da muški ispitanici prosječno unose više kolesterola u odnosu na preporuke, dok je kod ženskih ispitanika unos kolesterola adekvatan (tablica 8). U istraživanju provedenom u Iranu oba spola su imala adekvatan unos kolesterola (Zolfaghari i sur., 2016).

Tablica 9. Prosječan unos vitamina kod ispitanika (n=13) uz preporuke

	Žene	Muškarci	Ukupno	Preporuka (Uredba (EU) br. 1169/2011, 2011)
Vitamin A (µg)	631,25 ± 628,75	542,43 ± 320,36	597,09 ± 516,57	800
Vitamin D (µg)	2,13 ± 1,92	3,95 ± 2,33	2,83 ± 2,19	5
Vitamin E (mg)	5,90 ± 2,42	5,45 ± 3,04	5,73 ± 2,56	12
Vitamin K (µg)	199,06 ± 277,73	177,95 ± 293,88	190,94 ± 271,84	75
Tiamin- vitamin B₁ (mg)	1,32 ± 0,40	2,05 ± 0,80	1,60 ± 0,66	1,1
Riboflavin- vitamin B₂ (mg)	1,49 ± 0,55	2,03 ± 0,79	1,70 ± 0,68	1,4
Niacin- vitamin B₃ (mg)	21,25 ± 8,36	31,28 ± 7,44	25,11 ± 9,22	16
Pantotenska kiselina- vitamin B₅ (mg)	4,58 ± 1,74	6,15 ± 2,03	5,18 ± 1,94	6
Vitamin B₆ (mg)	1,60 ± 0,61	2,19 ± 0,71	1,83 ± 0,69	1,4
Folat (µg)	180,69 ± 63,22	237,69 ± 85,08	202,61 ± 74,68	200
Vitamin B₁₂ (µg)	2,47 ± 1,00	6,63 ± 3,57	4,07 ± 3,04	2,5
Vitamin C (mg)	78,05 ± 31,51	90,48 ± 46,54	82,83 ± 36,62	80



Slika 6. Prosječan unos vitamina kod ispitanika (n=13) izražen kao postotak od preporuka

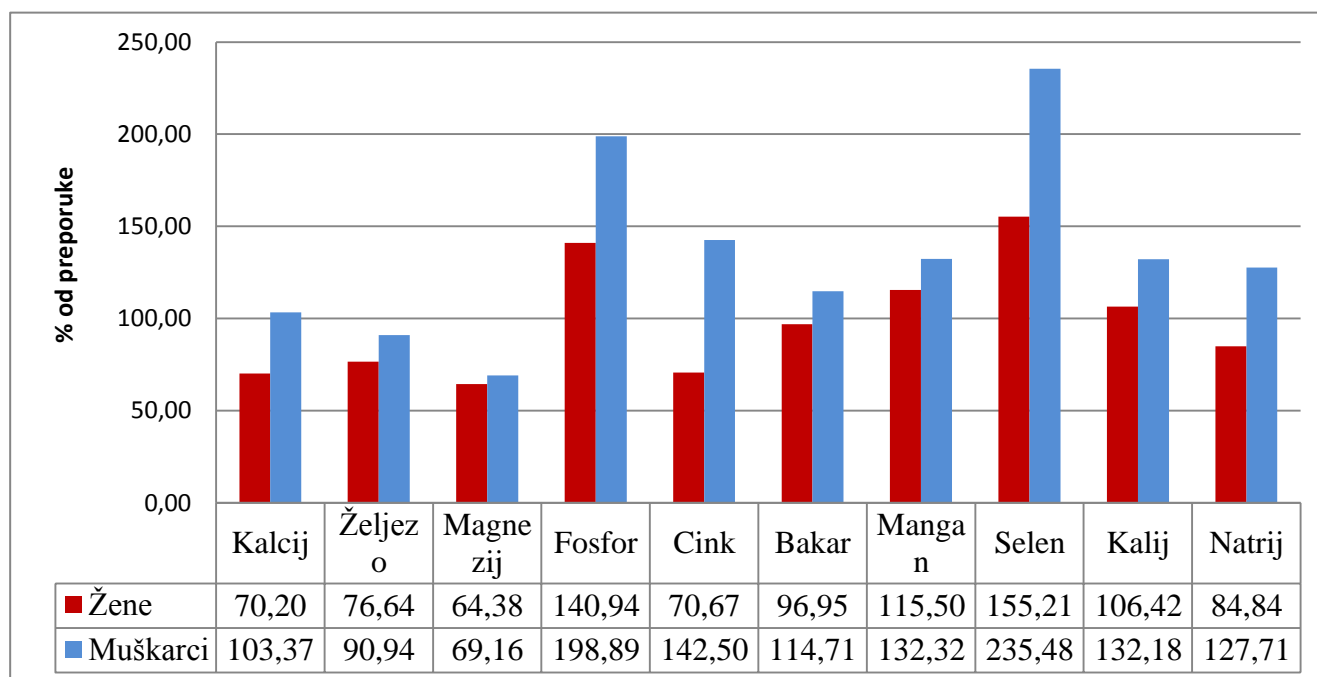
Što se tiče unosa vitamina, rezultati prikazani u tablici 9 i na slici 6 ukazuju na to da ispitanici oba spola prosječno unose manje vitamina A, D, i E u odnosu na preporuke. U istraživanju provedenom na 96 Brazilskih ispitanika s NAFLD unos vitamina A je također nedostatan (Ferolla i sur., 2013), dok je u istraživanju provedenom na 159 Iranskih ispitanika unos vitamina A, ali i vitamina E adekvatan. Ipak, unos vitamina D smanjen je i kod Iranskih ispitanika s NAFLD (Zolfaghari i sur., 2016). Pokazalo se da je deficit vitamina D čest kod pacijenata s NAFLD te da je moguće da nedostatak vitamina D ima ulogu u razvoju ove bolesti. Protuupalna i imunomodulacijska svojstva vitamina D pružaju moguće objašnjenje mehanizma kojim vitamin D može pozitivno utjecati na progresiju NAFLD (Eliades i sur., 2013).

Ispitanici u ovom istraživanju bi posebnu pozornost trebali posvetiti adekvatnom unosu vitamina E budući da je vitamin E snažan antioksidans koji pomaže organizmu u borbi protiv oksidativnog stresa te bi mogli u dogovoru s liječnikom razmotriti uporabu vitamina E u obliku dodataka prehrani. Istraživanja su pokazala da oralna primjena vitamina E u dozi od 800 IU/dan pozitivno utječe i na biokemijske i na histološke parametre kod nealkoholne masne bolesti jetre (Sato i sur., 2015).

Ispitanici ženskog spola unosili su i manje pantotenske kiseline (vitamin B₅) u odnosu na preporuke što je primijećeno i u istraživanju provedenom na Iranskim ispitanicima kod oba spola (Zolfaghari i sur., 2016).

Tablica 10. Prosječan unos minerala kod ispitanika (n=13) uz preporuke

	Žene	Muškarci	Ukupno	Preporuka (Uredba (EU) br. 1169/2011, 2011)
Kalcij (mg)	561,58 ± 122,92	826,98 ± 385,80	663,66 ± 276,57	800
Željezo (mg)	10,73 ± 4,76	12,73 ± 3,79	11,50 ± 4,36	14
Magnezij (mg)	241,41 ± 102,95	259,37 ± 59,54	248,32 ± 86,30	375
Fosfor (mg)	986,58 ± 234,57	1392,25 ± 394,44	1142,61 ± 355,18	700
Cink (mg)	7,07 ± 1,89	14,25 ± 7,64	9,83 ± 5,89	10
Bakar (mg)	0,97 ± 0,32	1,15 ± 0,21	1,04 ± 0,28	1
Mangan (mg)	2,31 ± 0,90	2,65 ± 0,92	2,44 ± 0,89	2
Selen (µg)	85,37 ± 25,10	129,51 ± 31,36	102,35 ± 34,57	55
Kalij (mg)	2128,34 ± 513,67	2643,55 ± 604,10	2326,50 ± 586,19	2000
Natrij (mg)	1951,28 ± 765,46	2937,27 ± 1056,71	2330,51 ± 981,47	2300



Slika 7. Prosječan unos minerala kod ispitanika (n=13) izražen kao postotak od preporuka

Rezultati prikazani u tablici 10 i na slici 7 pokazuju da ispitanici oba spola u prosjeku ne unose dovoljno magnezija, što je u skladu s rezultatima istraživanja provedenog na 96 Brazilskih ispitanika s NAFLD (Ferolla i sur., 2013). S druge strane, u istraživanju provedenom na 159 Iranskih ispitanika nije zabilježen manjak magnezija (Zolfaghari i sur., 2016). Pokazalo se da povišen unos magnezija smanjuje rizik od razvoja metaboličkog sindroma (Sarrafzadegan i sur., 2016) dok se niska razina magnezija u serumu dovodi u vezu s nealkoholnom masnom bolesti jetre (Eshraghian i sur., 2018).

Nadalje, ženski ispitanici prosječno unose manje kalcija, željeza i cinka u odnosu na preporuke. U istraživanju provedenom u Brazilu također je zabilježen smanjeni unos kalcija (Ferolla i sur., 2013), dok je u istraživanju iz Irana unos kalcija kod ispitanika s NAFLD bio adekvatan (Zolfaghari i sur., 2016). Unos cinka i željeza u skladu je s preporukama i među Brazilskim i među Iranskim ispitanicima, ali je kod Iranskih ispitanika s NAFLD uočeno da unose manje cinka od zdravih ispitanika (Ferolla i sur., 2013, Zolfaghari i sur., 2016). Cink je kofaktor brojnih enzima koji doprinose pravilnom funkcioniranju antioksidativnog sustava organizma, a time i borbi protiv oksidativnog stresa (Marreiro i sur., 2017). Smatra se da je oksidativni stres ključan za progresiju masne jetre u nealkoholni steatohepatitis (Takaki i sur., 2013) tako da je bitno da osobe s nealkoholnom masnom bolesti jetre unose dovoljno cinka.

Višak unosa natrija zabilježen je kod muških ispitanika. Poznato je da visok unos natrija povećava rizik od razvoja hipertenzije, moždanog udara i koronarne bolesti srca. Unos natrija manji od 2 g/dan smanjuje krvni tlak i rizik od kardiovaskularnih bolesti (WHO, 2012), što je posebno bitno kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre budući da su upravo kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti kod pacijenata s NAFLD (Francque i sur., 2016). U istraživanju provedenom na Brazilskim ispitanicima s NAFLD nije zabilježen povećan unos natrija, međutim autor navodi da njihovo istraživanje nije uzimalo u obzir dosoljavanje hrane tako da je unos natrija najvjerojatnije podcijenjen (Ferolla i sur., 2013). Unos natrija je u skladu s preporukama i kod Iranskih ispitanika (Zolfaghari i sur., 2016).

4.2.2. Određivanje dnevnih energetske potrebe

U tablici 11 prikazani su rezultati energetskeg unosa ispitanika procijenjenog trodnevnom dnevnikom prehrane uz izmjerene dnevne energetske potrebe ispitanika. Energetske potrebe ispitanika u mirovanju izmjerene su indirektnom kalorimetrijom jednom, ali u trajanju od 15 - 20 minuta pri čemu su ispitanici trebali biti natašte. Konzumiranje hrane prije mjerenja kao i pušenje mogu utjecati na rezultate mjerenja. U tablici 12 prikazane su energetske potrebe ispitanika u mirovanju izračunate uporabom odabranih jednadžbi te energetske potrebe ispitanika izmjerene indirektnom kalorimetrijom. Tablica 13 prikazuje odnos između izmjerene i izračunate potrošnje energije u mirovanju.

Tablica 11. Odnos prosječnog energetskeg unosa ispitanika (n=13) procijenjenog trodnevnom dnevnikom prehrane i prosječnih energetskeg potreba ispitanika, izmjerenih indirektnom kalorimetrijom uz korekciju za tjelesnu aktivnost

	Žene	Muškarci	Ukupno
Energetski unos (kcal/dan)	1528,79 ± 346,80	2063,64 ± 559,52	1734,50 ± 497,86
Energetske potrebe (prema indirektnoj kalorimetriji) (kcal/dan)	2126,74 ± 349,18	2846,70 ± 363,60	2403,65 ± 498,10
p- vrijednost	0,0067	0,0310	0,0002

Na temelju studentovog t-testa određena je p-vrijednosti za ženski spol, muški spol i za cijelu grupu ispitanika neovisno o spolu kako bi se utvrdilo postoji li statistički značajna razlika između energetskeg unosa i energetske potrebe ispitanika procijenjenih indirektnom kalorimetrijom uz korekciju za tjelesnu aktivnost. Rezultati prikazani u tablici 11 ukazuju na to da se energetskeg unos ispitanika statistički značajno razlikuje od energetske potrebe kako kod ženskog, tako i kod muškog spola budući da je p-vrijednost manja od 0,05 u sve tri grupe (ženski spol, muški spol, oba spola). Razlog ovakve statističke značajne razlike između energetskeg unosa i energetske potrebe može biti provođenje dijeta kod ispitanika s ciljem smanjenja tjelesne mase, što se preporuča kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre koji ujedno imaju i prekomjernu tjelesnu masu ili su pretili, ali i nepravilno vođenje dnevnika prehrane odnosno podcjenjivanje prehrambenog unosa. Razlika između energetskeg unosa i energetske potrebe ispitanika odgovara preporuci za smanjenje tjelesne mase koja navodi da bi energetskeg deficit trebao biti od 500 do 1000 kcal dnevno (EASL/EASD/EASO, 2016). Dobiveni rezultati, koji ukazuju na smanjeni unos energije ispitanika, nisu u skladu s rezultatima drugih autora, koji kod pacijenata s NAFLD bilježe povišeni unos energije u odnosu na energetske potrebe (Ferolla i sur., 2013) odnosno povišeni unos energije u odnosu na unos energije zdravih ispitanika (Wehmeyer i sur., 2016).

Tablica 12. Izračunate i izmjerene prosječne energetske potrebe organizma u mirovanju kod ispitanika (n=13)

		Žene	Muškarci	Ukupno
Izračunata potrošnja energije u mirovanju (kcal/dan)	Harris-Benedict	1453,05 ± 144,05	1941,03 ± 105,77	1640,74 ± 277,29
	Mifflin - St Jeor	1371,31 ± 162,65	1815,60 ± 95,34	1542,19 ± 262,82
	Schofield	1509,47 ± 116,87	1962,48 ± 53,14	1683,70 ± 248,05
	Ikeda	1382,00 ± 139,20	1693,20 ± 54,78	1501,69 ± 192,71
	Huang	1490,75 ± 189,91	1948,31 ± 43,99	1666,74 ± 274,53
Indirektna kalorimetrija (kcal/dan)		1605,38 ± 256,40	2063,00 ± 217,06	1781,38 ± 328,25

Tablica 13. Odnos između izračunatih i izmjerenih energetske potrebe organizma u mirovanju (n=13)

Jednadžba uspoređena s indirektnom kalorimetrijom	Prosječni odmak (BIAS)			RMSE		
	Žene	Muškarci	Ukupno	Žene	Muškarci	Ukupno
Harris – Benedict	152,32	121,97	140,65	238,19	203,04	225,32
Mifflin - St Jeor	234,06	247,40	239,19	301,26	301,47	301,34
Schofield	95,91	100,52	97,86	198,10	189,38	194,80
Ikeda	223,38	369,80	279,69	286,05	404,27	336,47
Huang	114,62	114,69	114,65	207,75	211,11	209,06

RMSE- korijen srednje kvadratne pogreške, engl. *Root Mean Squared Error*

Usporedba izmjerene energetske potrošnje u mirovanju na temelju indirektna kalorimetrije s izračunatom energetskom potrošnjom u mirovanju korištenjem 5 odabranih jednadžbi kod ispitanika s nealkoholnom masnom bolesti jetre pokazala je da je Schofield jednadžba prikladnija od ostalih. Naime, u tablici 13 je vidljivo da su kod Schofield jednadžbe prosječni odmak (BIAS) i korijen srednje kvadratne vrijednosti (RMSE, engl. *Root Mean Squared Error*) najbliži nuli, dok su u slučaju Ikeda jednadžbe najudaljeniji od nule što ukazuje na to da je Ikeda jednadžba najmanje prikladna za izračun energetske potrebe ispitanika. Zanimljivo je da su sve upotrijebljene jednadžbe dovele do podcjenjivanja energetske potrebe ispitanika na što upućuje pozitivni prosječni odmak (BIAS) kod rezultata obuhvaćenih jednadžbi. Navedeni rezultat u skladu je s rezultatom istraživanja provedenog na 56 djece i adolescenata s dijagnozom NAFLD koje je pokazalo da najmanji odmak (BIAS) ima upravo Schofield jednadžba u odnosu na ostale jednadžbe uzete u obzir (Schmelzle, WHO, Oxford, Molnar, Muller) (Martincevic i Mouzaki, 2016). Dok rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da je Ikeda jednadžba najmanje prikladna za izračun energetske potrebe u mirovanju kod pacijenta s NAFLD, istraživanje provedeno na 77 Japanskih pacijenata s dijagnozom NAFLD, a koje je uzelo u obzir 10 različitih jednadžbi za izračun

energetskih potreba u mirovanju (Harris-Benedict, Owen, Mifflin, Japan-DRI, Adjusted-DRI, Schofield, WHO1, WHO2, Ikeda i NIH) pokazalo je da je Ikeda jednadžba najprikladnija za navedenu populaciju (Endo i sur., 2016).

Prilikom mjerenja potrošnje energije u mirovanju moglo je doći do pogreške u dobivenim vrijednostima budući da je većina ispitanika konzumirala hranu prije mjerenja (61,54%) te je četvrtina ispitanika izjavila da su pušači, što može utjecati na rezultate mjerenja.

4.3. ODNOS IZMEĐU ANTROPOMETRIJSKIH I DIJETETIČKIH PARAMETARA

U tablici 14 prikazane su korelacije energetske potrošnje odnosno energetskog unosa ispitanika s indeksom tjelesne mase, opsegom struka i udjelom masnog tkiva u organizmu.

Tablica 14. Korelacija (r) energetske potrošnje i energetskog unosa ispitanika s antropometrijskim parametrima (n=13)

r	Energetska potrošnja		Energetski unos	
	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci
ITM	0,68	0,24	-0,23	0,45
Opseg struka	0,50	0,02	-0,56	0,48
Udio masnog tkiva	0,44	-0,11	-0,35	0,05

ITM- Indeks Tjelesne Mase

U slučaju energetske potrošnje kod žena, primijećena je umjerena i pozitivna korelacija s indeksom tjelesne mase i opsegom struka, pri čemu je korelacija s indeksom tjelesne mase nešto viša u odnosu na korelaciju s opsegom struka. To znači da s porastom indeksa tjelesne mase i s porastom opsega struka raste i energetska potrošnja kod ispitanica, a umjerena korelacija upućuje na to da na energetske potrošnje utječu i drugi čimbenici. Korelacija između energetske potrošnje i udjela masnog tkiva kod ispitanica je slaba, iako pozitivna. Kod muškaraca je situacija drugačija: korelacija između energetske potrošnje i sva tri antropometrijska parametra je neznatna, iako je korelacija između energetske potrošnje i indeksa tjelesne mase ipak nešto viša nego u druga dva slučaja. U slučaju energetskog unosa kod žena, primijećena je umjerena, ali negativna korelacija s opsegom struka, što bi značilo da se povećanjem opsega struka smanjuje energetski unos ispitanica. Nadalje, korelacija između energetskog unosa i udjela masnog tkiva ispitanica je također negativna, iako slaba, dok je korelacija između energetskog unosa i indeksa tjelesne mase negativna i zanemariva. Kod muškaraca, korelacije između energetskog unosa i ispitivanih antropometrijskih parametra su

pozitivne što ukazuje na to da s povećanjem opsega struka, indeksa tjelesne mase i udjela masnog tkiva ispitanika raste i energetske unos, međutim korelacije su u prva dva slučaja slabe, dok je u trećem slučaju korelacija neznatna.

Trenutno ne postoje istraživanja koja proučavaju korelacije između energetske unosa odnosno energetske potrošnje i antropometrijskih parametara kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre. Rezultati navedenih korelacija dobiveni ovim istraživanjem temelje se na malom broju ispitanika te su potrebna daljnja istraživanja na većem broju ispitanika koji boluju od nealkoholne masne bolesti jetre kako bi se utvrdila značajnost korelacije između energetske unosa odnosno energetske potrošnje i antropometrijskih parametara.

Iz svih navedenih rezultata istraživanja primjećuje se da je većina ispitanika pretilo te da imaju povećan rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti zbog nakupljanja masti u području struka. Unos energije bio je smanjen u odnosu na energetske potrebe, a unos nutrijenata nije bio u skladu s preporukama. Pacijenti su unosili prevelike količine masti, pogotovo masti životinjskog podrijetla. Unos ugljikohidrata bio je u skladu s preporukama, međutim moguće je da su pacijenti unosili više jednostavnih ugljikohidrata u odnosu na složene. Unos prehrambenih vlakana bio je nedostatan, kao i unos vitamina A, D i E te minerala magnezija. Međutim, moguće je da je došlo do podcjenjivanja unosa hrane od strane ispitanika, što se odražava i na unos energije te nutrijenata. Usporedba izmjerene energetske potrošnje s izračunatom energetske potrošnjom uporabom 5 različitih formula pokazala je da je Schofield jednadžba najprikladnija prilikom izračuna energetske potrebe pacijenata s NAFLD. Do greške u mjerenju energetske potrošnje ispitanika u mirovanju moglo je doći uslijed konzumiranja hrane uoči mjerenja te višegodišnjim pušenjem.

5. ZAKLJUČCI

1. Prosječni indeks tjelesne mase ispitanika iznosio je $31,15 \pm 4,28 \text{ kg m}^{-2}$, pri čemu su muški ispitanici imali veći indeks tjelesne mase ($32,1 \pm 3,60 \text{ kg m}^{-2}$) nego ženski ($30,55 \pm 4,78 \text{ kg m}^{-2}$). Čak 69% ispitanika imalo je indeks tjelesne mase $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$, što ukazuje na to da je većina ispitanika pretilo.

2. Prosječni opseg struka kod žena iznosio je $100,31 \pm 10,04 \text{ cm}$, a kod muškaraca $109,40 \pm 8,71 \text{ cm}$ što je iznad graničnih vrijednosti koje iznose: $> 88 \text{ cm}$ za žene i $> 102 \text{ cm}$ za muškarce. Čak 85% ispitanika imalo je opseg struka koji premašuje navedene granične vrijednosti te se može zaključiti da većinu ispitanika karakterizira abdominalna pretilost.

3. Udio masnog tkiva ženskih ispitanika iznosio je u prosjeku $40,08 \pm 5,68\%$, a kod muških $27,70 \pm 6,49\%$ što ih svrstava u kategoriju pretilosti (žene) odnosno prekomjernog udjela masnog tkiva (muškarci) te se pokazalo da čak 92% ispitanika ima višak masnog tkiva.

4. Prosječan dnevni energetske unos ženskih ispitanika iznosio je $1528,79 \pm 346,80 \text{ kcal}$, a muških $2063,64 \pm 559,52 \text{ kcal}$, što je značajno manje od njihovih dnevnih energetske potreba koje su u prosjeku iznosile $2126,74 \pm 349,18 \text{ kcal}$ za žene odnosno $2846,70 \pm 363,60 \text{ kcal}$ za muškarce.

5. Najznačajnija korelacija primijećena je između energetskeg unosa i opsega struka kod žena koja je bila umjerena i negativna što bi značilo da se povećanjem opsega struka smanjuje energetske unos ispitanica. U usporedbi energetske potrošnje s antropometrijskim parametrima, najznačajnija korelacija bila je između energetske potrošnje i indeksa tjelesne mase odnosno opsega struka kod žena koja je bila pozitivna i umjerena što bi značilo da s povećanjem indeksa tjelesne mase i opsega struka raste i energetske potrošnja.

6. Ispitanici u prosjeku unose previše masti ($34,65 \pm 4,63\%$), a pogotovo masti životinjskog podrijetla ($11,99 \pm 2,85\%$). Prosječan unos ugljikohidrata ispitanika je adekvatan ($47,53\% \pm 5,97\%$), ali se pokazalo da ispitanici u prosjeku ne unose dovoljno prehrambenih vlakana ($15,29 \pm 5,18 \text{ g}$). Prosječan unos proteina ispitanika je graničan ($18,71 \pm 2,35\%$). Prosječan unos kolesterola kod ženskih ispitanika ($240,77 \pm 94,92 \text{ g}$) u skladu je s preporukama, dok je kod muškaraca ($339,09 \pm 160,54 \text{ g}$) viši od preporučenog.

7. Unos vitamina A, D i E bio je ispod preporučenih vrijednosti kod oba spola, a kod žena dodatno ni unos pantotenske kiseline (vitamin B₅) nije bio zadovoljavajući. Što se tiče minerala, unos magnezija kod oba spola bio je ispod preporučenih vrijednosti, dok je kod žena također unos kalcija, željeza i cinka bio nedovoljan. Uz to, unos natrija kod muškaraca bio je iznad preporuka te se muškim ispitanicima preporuča smanjenje soli u prehrani. Deficiti navedenih nutrijenata mogu se ispraviti povećanjem unosa niskomasnog mlijeka i mliječnih proizvoda, ribe, biljnih ulja te voća i povrća.

8. Prosječna vrijednost izmjerene potrošnje energije organizma u mirovanju kod ženskih ispitanika iznosila je $1605,38 \pm 256,40$ kcal, a kod muških $2063,00 \pm 217,06$ kcal. Od pet odabranih jednadžbi za izračun energetske potrošnje organizma u mirovanju najbliži rezultat izmjerenoj potrošnji energije dala je Schofield jednadžba iz čega se može zaključiti da je Schofield jednadžba najprikladnija za izračun energetskih potreba organizma kod pacijenata s NAFLD.

6. LITERATURA

Abd El-Kader, S. M., El-Den Ashmawy, E. M. (2015) Non alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J. Hepatol.* **7**, 846-858.

Alwahsh, S. A, Gebhardt, R. (2016) Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arch. Toxicol.* **91**, 1545–1563.

Anania, C., Perla, F. M., Olivero, F., Pacifico, L., Chiesa, C. (2018) Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* **24**, 2083–2094.

Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A., Fraser, A. (2015) The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A Systematic review and Meta-analysis. *PLoS ONE* **10** (10): e0140908. doi:10.1371/journal.pone.0140908

Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., Day, C. P. (2007) The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **45**, 846-854.

Annis, C. (2018) Charles Annis, P. E. – Home page, Precision and Bias, <<https://statistical-engineering.com/precision-and-bias/>>. Pristupljeno 3. rujna 2018.

Azzam, H., Malnick, S. (2015) Non-alcoholic fatty liver disease – the heart of the matter. *World J. Hepatol.* **7**, 1369-1376.

Barrera, F., George, J. (2014) The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin. Liver Dis.* **18**, 91-112.

Bower, G., Toma, T., Harling, L., Jiao, L. R., Efthimiou, E., Darzi, A., Athanasiou, T., Ashrafian, H. (2015) Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes. Surg.* **25**, 2280-2289.

Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., Sanyal, A. J. (2018) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **67**, 328-357.

Chan, J. M., Darke, A. K., Penney, K. L., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Lee, G. S., Sun, T., Peisch, S., Tinianow, A. M., Rae, J. M., Klein, E. A., Thompson, I. M., Kantoff, P. W., Mucci, L. A. (2016) Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **25**, 1050-1058.

Chernick, M. R. (2011) The Essentials of Biostatistics for Physicians, Nurses, and Clinicians, John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey, str. 47.

Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N. (2010) Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver-disease. *QJM* **103**, 71-83.

Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N. (2011) Systematic review: the diagnosis and staging of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33**, 525-540.

Dunn, W., Sanyal, A. J., Brunt, E. M., Unalp-Arida, A., Donohue, M., McCullough, A. J., Schwimmer, J. B. (2012) Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J. Hepatol.* **57**, 384–391.

Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F. L., Potter, J. J., Koteish, A. A., Clark, J. M., Guallar, E., Hernaez, R. (2013) Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol.* **38**, 246–254.

Endo, K., Kakisaka, K., Oikawa, K., Endo, R., Takikawa, Y. (2016) Comparison of predicted energy expenditure in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease to establish suitable nutrition intervention. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **62**, 108-115.

Eshraghian, A., Nikeghbalian, S., Geramizadeh, B., Malek-Hosseini, S. A. (2018) Serum magnesium concentration is independently associated with non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *United Eur. Gastroent.* **6**, 97–103.

European Association for the Study of the Liver- EASL, European Association for the Study of Diabetes- EASD i European Association for the Study of Obesity- EASO (2016) Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* **64**, 1388–1402.

- Ferolla, M. S., Ferrari, A. T. C., Lima, P. M. L., Reis, O. T., Taveres- Jr, C. W., Couto, M. O. F., Vidigal, T. P. V., Fausto, A. M., Couto, A. C. (2013) Dietary patterns in Brazilian patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cross sectional study. *Clinics* **68**, 11-17.
- Ferolla, M. S., Silva, C. L., Ferrari, A. M. L., da Cunha, S. A, Martins, S. F., Couto, A. C., Ferrari, A. T. C. (2015) Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol.* **7**, 2522–2534.
- Francque, S. M., van der Graaff, D., Kwanten, W. J. (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol.* **65**, 425-443.
- Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R. A., Bugianesi, E., Gastaldelli, A. (2013) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients* **5**, 1544-1560.
- Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., Sakamoto, Y (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass indeks. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**, 694–701.
- Harris, J. A., Benedict, F. G. (1918) A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **4**, 370–373.
- Huang, K. C., Kormas, N., Steinbeck, K., Loughnan, G., Caterson, I. D. (2004) Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes. Res.* **12**, 840-845.
- Ikeda, K., Fujimoto, S., Goto, M., Yamada, C., Hamasaki, A., Ida, M., Nagashima, K., Shide, K., Kawamra, T., Inagaki, N. (2013) A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. *Clin. Nutr.* **32**, 777-782.
- IOM (2002) Dietary Reference Intakes, IOM - Institute of Medicine. Food and Nutrition Board, National Academy Press, Washington DC, str. 1997-2000.
- Jangam, C. (2013) An overview of the significance of the t-test. *IJRE* **2**, 43-47.
- Kargulewicz, A., Stankowiak-Kulpa, H, Grzymisławski, M. (2014) Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Prz. Gastroenterol.* **9**, 18-23.

Kaswala, D. H., Lai M., Afdhal, N. H. (2016) Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Dis. Sci.* **61**, 1356-1364.

Klein, E. A., Thompson, I. M., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Scott Lucia, M., Goodman, P. J., Minasian, L. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., Lieber, M. M., Walther, P. J., Klotz, L., Kellogg Parsons, J., Chin, J. L., Darke, A. K., Lippman, S. M., Goodman, G. E., Meyskens, F. L., Baker, L. H. (2011) The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* **306**, 1549-1556.

Kristal, A. R., Darke, A. K., Morris, S., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Thompson, I. M., Meyskens, F. L., Goodman, G. E., Minasian, L. M., Parnes, H. L., Lippman, S. M., Klein, E.A. (2014) Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**: djt456. doi:10.1093/jnci/djt456

Leung, C., Rivera, L., Furness, J. B., Angus, P. W. (2016) The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 412–425.

Liu, Y. L., Patman, G. L., Leathart, J. B., Piguet, A. C., Burt, A. D., Dufour, J. F., Day, C. P., Daly, A. K., Reeves, H. L., Anstee, Q. M. (2014a) Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **61**, 75-81.

Liu, Y. L., Reeves, H. L., Burt, A. D., Tiniakos, D., McPherson, S., Leathart, J. B., Allison, M. E., Alexander, G. J., Piguet, A. C., Anty, R., Donaldson, P., Aithal, G. P., Francque, S., Van Gaal, L., Clement, K., Ratzl, V., Dufour, J. F., Day, C. P., Daly, A. K., Anstee, Q. M. (2014b) TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* **5**, 4309. doi: 10.1038/ncomms5309.

Lu, W., Li, S., Li, J., Wang, J., Zhang, R., Zhou, Y., Yin, Q., Zheng, Y., Wang, F., Xia, Y., Chen, K., Liu, T., Lu, J., Zhou, Y., Guo, C. (2016) Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2016**:1459790. doi: 10.1155/2016/1459790

Ma, Y. Y., Li, L., Yu, C. H., Shen, Z., Chen, L. H., Li, Y. M. (2013) Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **19** (40), 6911-6918.

- Madden, A. M., Mulrooney, H. M., Shah, S. (2016) Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. *J. Hum. Nutr. Diet.* **29**, 458-476.
- Marreiro, D. N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., de Oliveira, A. R. S. (2017) Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants* **6**, 24. doi:10.3390/antiox6020024
- Martincevic, I., Mouzaki, M. (2017) Resting energy expenditure of children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* **41**, 1195-1201.
- Martinez, S. M., Crespo, G., Navasa, M., Forns, X. (2011) Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* **53**, 325-335.
- Mifflin, M. D., St Jeor, S. T., Hill, L. A., Scott, B. J., Daugherty, S. A., Koh, Y. O. (1990) A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* **51**, 241-247.
- Mukaka, M. M. (2012) A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med. J.* **24**, 69–71.
- NHLBI (2018) Guidelines on Overweight and Obesity: Electronic textbook. NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/obesity-guidelines/e_textbook/txgd/4142.htm>. Pristupljeno 10. srpnja 2018.
- Orci, L.A., Gariani, K., Oldani, G., Delaune, V., Morel, P., Toso, C. (2016) Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1398-1411.
- Ortiz-Lopez, C., Lomonaco, R., Orsak, B., Finch, J., Chang, Z., Kochunov, V.G., Hardies, J., Cusi, K. (2012) Prevalence of Prediabetes and Diabetes and Metabolic Profile of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Diabetes Care* **35**: 873-878.
- Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferbeth, S., O'Dea, K., Desmond, P. V., Johnson, N. A., Wilson, A. M. (2013) The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* **59**, 138-143.

Said, A., Akhter, A. (2017) Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann. Hepatol.* **16**, 538-547.

Sarrafczadegan, N., Khosravi-Boroujeni, H., Lotfizadeh, M., Pourmogaddas, A., Salehi-Abargouei, A. (2016) Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* **32**, 409-17.

Sato, K., Goshu, M., Yamamoto, T., Kobayashi, Y., Ishii, N., Ohashi, T., Nakade, Y., Ito, K., Fukuzawa, Y., Yoneda, M. (2015) Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* **31**, 923 – 930.

Schofield, W. N. (1985) Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* **39**, 5–41.

Schwingshackl, L., Hoffmann, G. (2012) Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease: Synopsis of the Evidence Available from Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* **4**, 1989-2007.

Seitz, H. K., Mueller, S., Hellerbrand, C., Liangpunsakul, S. (2015) Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg. Nutr.* **4**, 147–151.

Siddiqui, M. S., Sanyal, A. J. (2013) Drug therapy for NASH: Insulin-Sensitizing Agents (Metformin and Thiazolidinediones). U: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide, (Farrell, G. C., McCullough, A. J., Day, C. P., ured.), John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey, str. 271-283.

Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H., Loomba, R. (2015) Fibrosis Progresion in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 643-654.

Sjöström, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Sjöström, C. D., Karason, K., Wedel, H., Ahlin, S., Anveden. Å., Bengtsson, C., Bergmark, G., Bouchard, C., Carlsson, B., Dahlgren, S., Karlsson, J., Lindroos, A. K., Lönroth, H., Narbro, K., Näslund, I., Olbers, T., Svensson, P. A., Carlsson, L. M. (2012) Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* **307**, 56-65.

Spengler, E. K., Loomba, R. (2015) Recommendation for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of NAFLD and NASH. *Mayo Clin. Proc.* **90**, 1233-1246. doi:10.1016/j.mayocp.2015.06.013.

Štalić, Z. (2008) Energetske i nutritivne potrebe. *Medicus* **17**, 5-17.

Takaki, A., Kawai, D., Yamamoto, K. (2013) Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* **14** (10), 20704-20728.

The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (2006) International Diabetes Federation (IDF), Brussels.

Thuy, S., Ladurner, R., Volynets, V., Wagner, S., Strahl, S., Königsrainer, A., Maier, K. P., Bischoff, S. C., Bergheim, I. (2008) Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J. Nutr.* **138**, 1452–1455

Uredba (EU) br. 1169/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani, izmjeni uredbi (EZ) br. 1924/2006 i (EZ) br. 1925/2006 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Direktive Komisije 87/250/EEZ, Direktive Vijeća 90/496/EEZ, Direktive Komisije 1999/10/EZ, Direktive 2000/13/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, direktiva Komisije 2002/67/EZ i 2008/5/EZ i Uredbe Komisije (EZ) br. 608/2004. *OJ L* **304**, 22.11.2011, 18–63.

U. S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2018. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Legacy Release. Nutrient Data Laboratory Home Page, <<http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>>. Pristupljeno 2. svibnja, 2018.

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S.L., Diago, M., Romero-Gomez, M. (2015) Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* **149**, 367-378.

Volynets, V., Machann, J., Küper, M. A., Maier, I. B., Spruss, A., Königsrainer, A., Bischoff, S. C., Bergheim, I. (2013) A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. *Eur. J. Nutr.* **52**, 527–535.

Wang, X., Li, J., Riaz, D. R., Shi, G., Liu, C., Dai, Y. (2014) Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 394-402.

Wehmeyer, M. E., Zyriax, B. C., Jagemann, B. Roth, E., Windler, E., Wiesch J. S., Lohse, A. W., Kluwe, J. (2016) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine* **95**, 23 (e3887). Doi: 10.1097/MD.00000000000003887.

WHO (2003) Diet, nutrition and prevention of chronic disease, WHO- World Health Organization, Geneva, str. 56.

WHO (2012) Guideline: Sodium intake for adults and children, WHO- World Health Organization, Geneva.

Wong, R. J., Aguilar, M., Cheung, R. Perumpail, R. B., Harrison, S. A., Younossi, Z. M., Ahmed, A. (2015) Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* **148**, 547-555.

Yan, E., Durazo, F., Tong, M., Hong, K. (2007) Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression and management. *Nutr. Rev.* **65**, 376-384.

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* **64**, 73-84.

Zolfaghari, H., Askari, G., Siassi, F., Feizi, A., Sotoudeh, G. (2016) Intake of Nutrients, Fiber, and Sugar in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to Healthy Individuals. *Int. J. Prev. Med.* **98**. doi: 10.4103/2008-7802.188083

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Petra Polančec

Petra Polančec